

Sox2 基因在眼部疾病中的研究进展

刘 朱^{1,2}, 周金蕙³, 母强元^{1,2}, 刘蓓蓓^{1,2}, 刘 捷^{1,2}, 王大庆^{1,2}

引用: 刘朱, 周金蕙, 母强元, 等. Sox2 基因在眼部疾病中的研究进展. 国际眼科杂志 2022; 22(5): 836-838

作者单位:¹(637000) 中国四川省南充市, 川北医学院附属医院眼科;²(637000) 中国四川省南充市, 川北医学院眼视光学系;³(617067) 中国四川省攀枝花市中心医院眼科

作者简介: 刘朱, 川北医学院在读硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 眼表、眼眶及眼整形。

通讯作者: 王大庆, 毕业于四川大学, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼表、眼眶及眼整形. wdq11@sina.com

收稿日期: 2021-09-15 修回日期: 2022-04-11

摘要

Sox2 基因是 SRY (sex determination region of Y chromosome) 相关基因家族中的一员, 是维持胚胎干细胞多能性和自我更新特性的关键转录因子之一。Sox2 参与多种生物学过程, 如调节细胞增殖和凋亡、参与肿瘤的形成和发展等。但关于 Sox2 基因在眼部疾病中作用研究的综述较少, 为此, 本文从 Sox2 基因的表达水平、相关信号通路及临床应用潜能等方面进行综述, 以便于读者对 Sox2 基因在眼部疾病中的作用有更全面的认识和了解, 开展更深入的研究。

关键词: Sox2; 翼状胬肉; 无眼症; 小眼症; 眼部疾病

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2022.5.28

Research progress of Sox2 gene in eye diseases

Zhu Liu^{1,2}, Jin-Hui Zhou³, Qiang-Yuan Mu^{1,2},
Bei-Bei Liu^{1,2}, Jie Liu^{1,2}, Da-Qing Wang^{1,2}

¹Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China;

²Department of Optometry, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China; ³Department of Ophthalmology, Panzhihua Central Hospital, Panzhihua 617067, Sichuan Province, China

Correspondence to: Da-Qing Wang. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China; Department of Optometry, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan Province, China. wdq11@sina.com

Received: 2021-09-15 Accepted: 2022-04-11

Abstract

• Sox2 gene is a member of sex determination region of Y chromosome (SRY) related gene family, and it is one of the key transcription factors to maintain the pluripotency

and self-renewal characteristics of embryonic stem cells. Sox2 participates in a variety of biological processes, such as regulating cell proliferation and apoptosis, and participating in the formation and development of tumors. However, the review literature on the role of Sox2 gene in eye diseases has not been reported. This article reviews the expression level of Sox2 gene, related signal pathways and clinical application potential, so that readers can understand more comprehensive the role of Sox2 gene in eye diseases, and to carry out more in-depth research.

• KEYWORDS: Sox2; pterygium; anophthalmia; microphthalmia; eye diseases

Citation: Liu Z, Zhou JH, Mu QY, et al. Research progress of Sox2 gene in eye diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2022; 22(5): 836-838

0 引言

Sox (sex determination region of Y chromosome related HMG-box gene, Sox) 基因家族是指在进化上含有保守的高迁移率族 (high mobility group, HMG) 盒的基因, 由 20 多个成员组成, 分为 8 个组, 即 SoxA ~ H^[1-3]。其中 HMG 结构域是由一个长为 79 个氨基酸的 DNA 结合基序组成的, 位于 Y 染色体上的 SRY (sex determination region of Y chromosome) 基因上^[4], 所有的 Sox 蛋白都通过 HMG 结构域识别 DNA 上的 (A/T) (A/T) CAA (A/T) 序列并与其结合^[5], 已有研究表明, Sox 蛋白并不是通过结合此序列发挥作用, 而是不同的 Sox 蛋白通过识别不同结合位点激活基因的表达^[6], 从而调控细胞命运、细胞分化及器官发育^[4]。已有研究表明 Sox2 基因在肿瘤中过表达, 并与肺癌、胃癌、乳腺癌等不同癌症的转移、复发、侵袭性等密切相关^[7]; 此外, Sox2 的高表达与癌症患者的耐药性和生存不良呈正相关, 因此有研究者认为 Sox2 可能是抗癌治疗的一个靶点^[8]。同时 Sox2 基因也是视网膜发育的关键转录因子, 当其发生突变或表达水平改变时会导致视网膜发育不良^[9], 并且对眼睛的发育及眼部疾病的发生发展也有一定的作用。

1 Sox2 基因的结构和功能

Sox2 属于 B1 亚族^[4], 位于染色体 3q26.3-27 区段, 其编码的 Sox2 蛋白包含 317 个氨基酸^[10], 由 N 端的 HMG 结构域、中间的二聚化 (dimerization, DIM) 结构域和 C 末端的反式激活 (transactivation, TAD) 结构域组成^[8], 其中 Sox2 最重要的结构域是 HMG 结构域, 该结构域在物种间高度保守, 除了与特定的 DNA 共有序列结合外, 还包含核定位和核输出信号^[11]。Sox2 基因 C 末端反式激活结构域的功能是识别和结合目标基因的启动子, 从而激活或抑制基因表达^[11]。研究表明 Sox2 是维持胚胎干细胞自我更

新能力和多能性所必需的转录因子^[12],它在维持胚胎和神经干细胞功能方面发挥关键作用^[13],常作为干细胞标记物^[14]。但是 Sox2 是无法单独行使转录调节作用的,常与其他蛋白如 p63、Pax6 等结合后发挥作用。p63 和 Pax6 的点突变可导致眼部畸形,p63 可调节角膜发育和角膜上皮细胞的再生^[15],Pax6 在晶状体形成前在头部外胚层中广泛表达,与 Sox2 共同作用调节晶状体的早期发育^[16]。

2 Sox2 基因在眼部疾病中的研究

2.1 Sox2 基因与翼状胬肉 翼状胬肉是常见的眼表疾病,其特征是异常结膜向角膜浸润性生长,导致睑球黏连、复视、散光或失明^[17],一项荟萃分析结果发现 2013/2018 期间翼状胬肉在全球患病率为 12%^[18]。现有研究认为翼状胬肉的发生、发展可能与紫外线暴露、细胞凋亡、氧化应激、遗传不稳定、表观遗传重建以及干细胞功能障碍有关^[19]。还有研究认为角膜缘上皮干细胞的改变在翼状胬肉的发展中至关重要^[20],角膜缘干细胞(limbal stem cells, LSCs)具有自我更新、增殖和分化的特性^[21],防止结膜上皮细胞向角膜上皮迁移^[22]。Shirzadeh 等^[21]利用 RT-PCR 检测了多功能标志物 Sox2、OCT4 在翼状胬肉和正常结膜组织中的 mRNA 表达水平,其中 OCT4 是一个含有 POU 同源结构域的转录因子,在眼睛胚胎发育过程中维持干细胞的多功能性;研究发现相对于正常结膜组织,两者在翼状胬肉组织中含量均较低,且两者的表达水平之间呈正相关。推测在 OCT4 和 Sox2 表达量下调后,LSCs 的增殖能力下降,结膜上皮细胞向角膜侵袭,从而导致了翼状胬肉的发生。但此研究目前仅在转录水平进行了初步研究,还需进行免疫组织化学及细胞实验进一步验证,并发掘可能与此途径相关的下游转录因子。

2.2 Sox2 基因与角膜疾病 McGowan 等^[14]发现 Sox2 在受损的角膜内皮细胞(corneal endothelial cells, CECs)中表达,并且 Chang 等^[23]利用 CRISPR/dCas9 技术激活 Sox2,使 Sox2 在人角膜内皮细胞(human corneal endothelial cells, hCECs)中过表达,体外实验发现 Sox2 在 CECs 中可抑制 Wnt/ β -catenin 通路、激活 GSK3 β 、AKT/FKHL1 信号通路,从而增加线粒体功能和能量的产生,促进 CECs 细胞增殖、迁移与再生。后又在体内实验验证 Sox2 的活化可促进伤口愈合,恢复 CECs 的功能和形态,从而减轻角膜水肿,使角膜变得透明。Hwang 等^[24]通过转染 Sox2 siRNA 至 hCECs 中,反向证明 Sox2/Wnt/线粒体途径在 hCECs 中的调控作用,进一步说明 Sox2 可能通过 Wnt/ β -catenin 信号通路调节 CECs 的增殖、维持 hCECs 干性。未来可以深入探究线粒体受 Sox2 调节后对细胞内环境的影响,并通过动物实验进一步验证。

Bhattacharya 等^[15]发现 Sox2 和 p63 在体外未分化的人角膜缘上皮干细胞和祖细胞中共表达,可能调控角膜上皮再生。Sox2 可调控 p63 并促进细胞增殖,抑制细胞分化。敲除 Sox2 基因可显著抑制原代角膜缘干细胞和祖细胞长期集落形成的能力,细胞增殖明显减弱。但有趣的是,Sox2 敲除且 p63 过表达组与基因敲除空载对照组的集落形成能力和细胞凋亡率无显著差异,说明 Sox2 的调节作用部分是通过 p63 实现的。研究中还发现 miR-450b 是 Sox2 的直接抑制因子,可直接靶向 Sox2 部分调控 p63,从而抑制细胞集落形成能力和增殖能力,并诱导角膜上皮细胞分化。miR-450b 对 Sox2 的调节可能为研究角膜疾病的发病机制提供了一个新的研究方向。

2.3 Sox2 基因与白内障 白内障是指各种原因导致晶状体混浊的一种疾病^[25],是最常见的致盲原因^[26],其发病机制较为复杂,现有研究表明白内障的发生可能与 Sox2 基因有关。Kamachi 等^[27]已经证明 Sox2 和 Pax6 协同作用,结合至本身具有晶状体特异性增强子活性的 DC5 片段上,形成高迁移率的三元复合物,从而促进晶状体的发育。当 Sox2 基因发生突变时则可能导致白内障^[28]。

2.4 Sox2 基因与无眼症和小眼症 先天性眼睛缺陷是影响全球约 2100 万儿童的一大类疾病,无眼症和小眼症是相对常见的先天性缺陷,约 20% 的患者是由 Sox2 基因突变引起的^[29]。Sox2 是目前被确定为单基因突变导致无眼症和小眼症的主要致病基因^[30],其突变方式包括全基因缺失和基因内缺失、无义和移码改变及影响 DNA 结合或反式激活结构域的错义突变等^[31]。但其调控机制尚未得到充分了解,尤其是在转录后水平。Dash 等^[32]发现保守的 RNA 结合基序蛋白(RNA-binding motif protein 24, Rbm24)能通过与 Sox2 mRNA 3' UTR 中富含 AU 的元件(ARs)结合正向调控 Sox2 mRNA 的稳定性,表明 Rbm24 是影响眼发育时期 Sox2 蛋白正常表达的重要因子;反之,对小鼠和鱼类的研究发现,Rbm24 缺乏可使 Sox2 表达下调,并导致无眼症和小眼症,而 Rbm24 基因敲除的小鼠在发育过程中,其眼组织细胞凋亡增加,眼发育调节因子和标志物如 LHX2、Pax6、JAG1、E-cadherin 和 γ -Crystallin 表达异常,表明 Rbm24 可介导 Sox2 的转录后调控,从而影响眼睛的发育。Brastrom 等^[29]在斑马鱼中发现 Rbm24 同源基因 Rbm24a 的敲除水平对其眼球形态发育的影响呈剂量依赖关系,小剂量敲除 Rbm24a 可引起轻微的小眼球病变,大剂量敲除 Rbm24a 的胚胎表现为更突出的小眼球病变并合并心包积液。他们向 Rbm24a 敲除的胚胎中注射不含 3' UTR 端的外源性 Sox2 RNA 可以部分抑制眼球形态异常并恢复一定的视觉功能,进一步表明 Rbm24a 和 Sox2 转录后修饰在眼部组织发育过程中具有关键作用。另有研究发现,在缺乏 Sox2 的小鼠中,当 Sox2 的表达量是正常水平的 40% 时,会因为神经前体细胞分化异常及对 Notch 信号通路的激活使视网膜前体细胞增殖减少,从而导致不同程度的小眼症^[33]。

2.5 Sox2 基因与高度近视 近视是最常见的眼部疾病之一,在年轻人中的患病率高达 90%,伴随而来的高度近视在年轻人中的患病率为 10%~20%^[34]。Li 等^[35]对 83 例 160 眼正视人群和 117 例 211 眼高度近视患者进行病例对照研究,发现在中国人群中,Sox2 基因可能与高度近视的遗传易感性有关,其等位基因可能是高度近视的易感基因。但此研究存在一定的局限性,尚需进一步扩大样本量在不同的人群中进行验证并进行更深入的遗传分析,以进一步阐明 Sox2 基因变异在高度近视风险中的作用。

2.6 Sox2 基因与视网膜母细胞瘤 视网膜母细胞瘤(retinoblastoma, Rb)是一种常见的影响儿童的原发性眼内恶性肿瘤。Rb 可对眼睛和视力造成严重损害,后期因颅内和全身转移而导致患儿死亡^[36]。Tong 等^[37]发现 Sox2 在 Rb 患儿癌组织及其外周血中的表达水平与 Rb 的临床病理特征密切相关。与高分化 Rb 患者的癌组织及外周血相比,Sox2 在低分化 Rb 患者癌组织及外周血中表达水平显著增高。因此 Sox2 可能成为诊断 Rb 的一项新的肿瘤标志物。

3 小结

Sox2 基因是维持胚胎干细胞多能性和自我更新特性的关键转录因子之一,常作为干细胞标记物。Sox2 参与多种生物学过程,如调节细胞增殖、凋亡、分化,参与肿瘤的形成和发展等,并且在眼部常见疾病的发生发展中起一定作用。当其发生突变时,可导致白内障、无眼症和小眼症等相关疾病,但其现存研究较少且不够深入,还有待进一步研究 Sox2 基因在眼部疾病发生发展中的作用机制,以期能为疾病的诊断与治疗提供新的思路。

参考文献

- 1 She ZY, Yang WX. SOX family transcription factors involved in diverse cellular events during development. *Eur J Cell Biol* 2015; 94(12): 547-563
- 2 Schepers GE, Teasdale RD, Koopman P. Twenty pairs of sox: extent, homology, and nomenclature of the mouse and human sox transcription factor gene families. *Dev Cell* 2002; 3(2): 167-170
- 3 Bowles J, Schepers G, Koopman P. Phylogeny of the SOX family of developmental transcription factors based on sequence and structural indicators. *Dev Biol* 2000; 227(2): 239-255
- 4 Grimm D, Bauer J, Wise P, et al. The role of SOX family members in solid tumours and metastasis. *Semin Cancer Biol* 2020; 67(Pt 1): 122-153
- 5 Harley VR, Lovell-Badge R, Goodfellow PN. Definition of a consensus DNA binding site for SRY. *Nucleic Acids Res* 1994; 22(8): 1500-1501
- 6 Wegner M. All purpose Sox: the many roles of Sox proteins in gene expression. *Int J Biochem Cell Biol* 2010; 42(3): 381-390
- 7 Malinee M, Kumar A, Hidaka T, et al. Targeted suppression of metastasis regulatory transcription factor SOX2 in various cancer cell lines using a sequence-specific designer pyrrole-imidazole polyamide. *Bioorg Med Chem* 2020; 28(3): 115248
- 8 Zhang SZ, Xiong XF, Sun Y. Functional characterization of SOX2 as an anticancer target. *Signal Transduct Target Ther* 2020; 5(1): 135
- 9 沈雨濛, 沈吟. 转录因子 Sox2 对视网膜发育和功能的影响及作用. *医学综述* 2020; 26(22): 4379-4384
- 10 Stevanovic M, Zuffardi O, Collignon J, et al. The cDNA sequence and chromosomal location of the human SOX2 gene. *Mamm Genome* 1994; 5(10): 640-642
- 11 Novak D, Hüser L, Elton JJ, et al. SOX2 in development and cancer biology. *Semin Cancer Biol* 2020; 67: 74-82
- 12 Gelebart P, Hegazy SA, Wang P, et al. Aberrant expression and biological significance of Sox2, an embryonic stem cell transcriptional factor, in ALK-positive anaplastic large cell lymphoma. *Blood Cancer J* 2012; 2(8): e82
- 13 Zhang SC, Cui W. Sox2, a key factor in the regulation of pluripotency and neural differentiation. *World J Stem Cells* 2014; 6(3): 305-311
- 14 McGowan SL, Edelhauser HF, Pfister RR, et al. Stem cell markers in the human posterior limbus and corneal endothelium of unwounded and wounded corneas. *Mol Vis* 2007; 13: 1984-2000
- 15 Bhattacharya S, Serror L, Nir E, et al. SOX2 regulates P63 and stem/progenitor cell state in the corneal epithelium. *Stem Cells* 2019; 37(3): 417-429
- 16 Kondoh H, Uchikawa M, Kamachi Y. Interplay of Pax6 and SOX2 in lens development as a paradigm of genetic switch mechanisms for cell differentiation. *Int J Dev Biol* 2004; 48(8-9): 819-827
- 17 Mai WQ, Chen MF, Huang MH, et al. Targeting platelet-derived growth factor receptor β inhibits the proliferation and motility of human

- pterygial fibroblasts. *Expert Opin Ther Targets* 2019; 23(9): 805-817
- 18 Rezvan F, Khabazkhoob M, Hooshmand E, et al. Prevalence and risk factors of pterygium: a systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol* 2018; 63(5): 719-735
- 19 Najafi M, Kordi-Tamandani DM, Arish M. Evaluation of LATS1 and LATS2 promoter methylation with the risk of pterygium formation. *J Ophthalmol* 2016; 2016: 5431021
- 20 Das P, Gokani A, Bagchi K, et al. Limbal epithelial stem-microenvironmental alteration leads to pterygium development. *Mol Cell Biochem* 2015; 402(1-2): 123-139
- 21 Shirzadeh E, Najafi M, Nazarzadeh M, et al. Expression of pluripotency markers, SOX2 and OCT4, in pterygium development. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2018; 28(2): 155-162
- 22 Dua HS, Azuara-Blanco A. Limbal stem cells of the corneal epithelium. *Surv Ophthalmol* 2000; 44(5): 415-425
- 23 Chang YK, Hwang JS, Chung TY, et al. SOX2 activation using CRISPR/dCas9 promotes wound healing in corneal endothelial cells. *Stem Cells* 2018; 36(12): 1851-1862
- 24 Hwang JS, Yi HC, Shin YJ. Effect of SOX2 repression on corneal endothelial cells. *Int J Mol Sci* 2020; 21(12): E4397
- 25 Asbell PA, Dualan I, Mindel J, et al. Age-related cataract. *Lancet* 2005; 365(9459): 599-609
- 26 Berry V, Georgiou M, Fujinami K, et al. Inherited cataracts: molecular genetics, clinical features, disease mechanisms and novel therapeutic approaches. *Br J Ophthalmol* 2020; 104(10): 1331-1337
- 27 Kamachi Y, Uchikawa M, Tanouchi A, et al. Pax6 and SOX2 form a co-DNA-binding partner complex that regulates initiation of lens development. *Genes Dev* 2001; 15(10): 1272-1286
- 28 Donner AL, Episkopou V, Maas RL. Sox2 and Pou2f1 interact to control lens and olfactory placode development. *Dev Biol* 2007; 303(2): 784-799
- 29 Brastrom LK, Scott CA, Wang K, et al. Functional role of the RNA-binding protein Rbm24a and its target *sox2* in microphthalmia. *Biomedicines* 2021; 9(2): 100
- 30 Verma AS, Fitzpatrick DR. Anophthalmia and microphthalmia. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2: 47
- 31 Slavotinek AM. Eye development genes and known syndromes. *Mol Genet Metab* 2011; 104(4): 448-456
- 32 Dash S, Brastrom LK, Patel SD, et al. The master transcription factor SOX2, mutated in anophthalmia/microphthalmia, is post-transcriptionally regulated by the conserved RNA-binding protein RBM24 in vertebrate eye development. *Hum Mol Genet* 2020; 29(4): 591-604
- 33 Taranova OV, Magness ST, Fagan BM, et al. SOX2 is a dose-dependent regulator of retinal neural progenitor competence. *Genes Dev* 2006; 20(9): 1187-1202
- 34 Morgan IG, French AN, Ashby RS, et al. The epidemics of myopia: aetiology and prevention. *Prog Retin Eye Res* 2018; 62: 134-149
- 35 Li L, Cui YJ, Zou YC, et al. Genetic association study of SOX2 gene polymorphisms with high myopia in a Chinese population. *Eur J Ophthalmol* 2021; 31(2): 734-739
- 36 Villegas VM, Hess DJ, Wildner A, et al. Retinoblastoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2013; 24(6): 581-588
- 37 Tong BD, Zeng JX, Wu YJ, et al. Enhanced SOX2 expression in retinoblastoma tissues and peripheral blood is associated with the clinicopathological characteristics of the disease. *Oncol Lett* 2015; 9(3): 1244-1248