

- duction of ischemic tolerance[J]. *J Neurochem*, 2009,109(1):257
- [15] Yang W, Thompson J W, Wang Z, et al. Analysis of oxygen/glucose-deprivation-induced changes in SUMO3 conjugation using SILAC-based quantitative proteomics[J]. *J Proteome Res*, 2012,11(2): 1108
- [16] Hoppe J B, Salbego C G, Cimarosti H. SUMOylation: novel neuroprotective approach for Alzheimer's disease[J]. *Aging Dis*, 2015, 6(5):322
- [17] Girach F, Craig T J, Rocca D L, et al. RIM1 $\alpha$  SUMOylation is required for fast synaptic vesicle exocytosis[J]. *Cell Rep*, 2013, 5(5):1294
- [18] Feliciano P, Andrade R, Bykhovskaia M. Synapsin II and Rab3a cooperate in the regulation of epileptic and synaptic activity in the CA1 region of the hippocampus[J]. *J Neurosci*, 2013,33(46): 18319
- [19] Nisticò R, Ferraina C, Marconi V, et al. Age-related changes of protein SUMOylation balance in the A $\beta$ PP Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Front Pharmacol*, 2014,5(4):63
- [20] Guerra de Souza A C, Prediger R D, Cimarosti H. SUMO-regulated mitochondrial function in Parkinson's disease[J]. *J Neurochem*, 2016, 137(5):673
- [21] Vijayakumaran S, Wong M B, Antony H, et al. Direct and/or indirect roles for SUMO in modulating alpha-synuclein toxicity [J]. *Biomolecules*, 2015,5(3):1697
- [22] Cho S J, Yun S M, Jo C, et al. SUMO1 promotes A $\beta$  production via the modulation of autophagy[J]. *Autophagy*, 2015,11(1):100
- [23] Cho S J, Yun S M, Lee D H, et al. Plasma SUMO1 protein is elevated in Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015,47(3):639
- [24] Chen T, Liao X P, Wen G Q, et al. The effect of small ubiquitin-like modifier-1 modification on the formation of Lewy body-like inclusions in cytoplasm and apoptosis of HEK293 cell induced by over-expression and mutation of alpha-synuclein[J]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2011,28(5):511
- [25] Janer A, Werner A, Takahashi-Fujigasaki J, et al. SUMOylation attenuates the aggregation propensity and cellular toxicity of the polyglutamine expanded ataxin-7[J]. *Hum Mol Genet*, 2010,19(1):181
- [26] Kang S, Hong S. SUMO-1 interacts with mutant ataxin-1 and colocalizes to its aggregates in Purkinje cells of SCA1 transgenic mice[J]. *Arch Ital Biol*, 2010, 148(4):351
- [27] Mei D, Song H, Wang K, et al. Up-regulation of SUMO1 pseudogene 3 (SUMO1P3) in gastric cancer and its clinical association[J]. *Med Oncol*, 2013,30(4):709
- [28] Wang C M, Liu R, Wang L, et al. SUMOylation of FOXM1B alters its transcriptional activity on regulation of MiR-200 family and JNK1 in MCF7 human breast cancer cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2014,15(6):10233
- [29] Yang H, Tang Y, Guo W, et al. Up-regulation of microRNA-138 induce radiosensitization in lung cancer cells[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(7):6557
- [30] Yang W, Wang L, Roehn G, et al. Small ubiquitin-like modifier 1-3 conjugation[corrected] is activated in human astrocytic brain tumors and is required for glioblastoma cell survival[J]. *Cancer Sci*, 2013, 104(1):70
- [31] Wasik U, Filipek A. The CacyBP/SIP protein is sumoylated in neuroblastoma NB2a cells[J]. *Neurochem Res*, 2013,38(11):2427
- [32] Bellail A C, Olson J J, Hao C. SUMO1 modification stabilizes CDK6 protein and drives the cell cycle and glioblastoma progression[J]. *Nat Commun*, 2014,5(6):1
- [33] Han W, Wang L, Yin B, et al. Characterization of a novel posttranslational modification in polypyrimidine tract-binding proteins by SUMO1[J]. *BMB Rep*, 2014,47(4):233
- [34] Wang L, Zhang J, Banerjee S, et al. Sumoylation of vimentin354 is associated with PIAS3 inhibition of glioma cell migration[J]. *Oncotarget*, 2010,1(7):620
- [35] Cubeñas-Potts C, Matunis M J. SUMO: a multifaceted modifier of chromatin structure and function[J]. *Dev Cell*, 2013,24(1):1
- (2016-10-17 收稿)

文章编号 1006-8147(2017)03-0283-03

综述

## SALL4 与生殖细胞肿瘤

于秀杰 综述, 申彦 审校

(天津市中心妇产科医院病理科, 天津 300100)

关键词 SALL4; 生殖细胞肿瘤; 癌基因

中图分类号 R365

文献标志码 A

癌基因在肿瘤发生机制中有重要作用, 癌基因通过突变、转位等机制造成产物表达异常, 从而促进疾病的发生。人类婆罗双树样基因-4 (sal-like protein-4, SALL4) 是一种原癌基因, 是 SALL 家族成员之一, 最早引起人们对 SALL4 的关注, 是发现其突变导致了机体末端指节的发育畸形和眼球活动障

碍。随后的多项研究表明, 其与遗传性疾病、白血病、淋巴瘤等肿瘤性疾病的发展也有密切关系。近几年来有研究表明, SALL4 在生殖细胞肿瘤中表达, 是生殖细胞肿瘤中一个非常敏感的特异性标志物。

### 1 SALL4 结构及生物学特点

人类 SALL 与参与果蝇多种器官发育的果蝇婆罗双树样基因 Spalt 为同源基因<sup>[1]</sup>。SALL 家族包括 4 个成员, 即 SALL1~SALL4。SALL4 位于人类 20 号染

作者简介 于秀杰(1981-), 女, 主治医师, 博士, 研究方向: 妇产科肿瘤; 通信作者: 申彦, E-mail: serina\_shen@163.com。

染色体 q13;是一种锌指蛋白转录因子,包括 SALL4A 和 SALL4B 两个同型异构体,SALL4A 包含所有 4 个外显子,而 SALL4B 缺少第 2 外显子 C 末端部分序列<sup>[2-3]</sup>。SALL4 基因编码的蛋白属于 C2H2 型锌指结构,SALL4A 基因编码的蛋白具有 8 个锌指结构,包含 1 个-NH2 末端-C2HC 型 ZF 结构和 7 个-C2H2 型 ZF 结构,能编码 1 053 个氨基酸,相对分子量为 165 000;而 SALL4B 基因编码的蛋白具有 3 个锌指结构区,缺少 SALL4A 第 385 到第 820 区域的氨基酸序列,编码 617 个氨基酸,相对分子量为 9 500<sup>[2-3]</sup>。SALL4 蛋白与 SALL3、SALL1 和 SALL2 分别保留了 39%、36%和 29%的一致性<sup>[3]</sup>。

在人体中,SALL4 蛋白在多数正常组织中均有表达。一项研究显示 SALL4 在 10 周大的胚胎性腺生殖细胞、原始肾小管、早期肾小球上皮细胞,小肠上皮细胞和约 25%的肝细胞中均有不同程度的表达;在成人正常组织中仅在生殖细胞中呈阳性表达<sup>[4]</sup>。近年来研究发现,SALL4 基因是维持胚胎干细胞功能的重要调控基因<sup>[5]</sup>,SALL4 通过影响表观遗传学机制进而调控干细胞自我更新过程<sup>[6]</sup>,通过 Pousfl 调节胚胎干细胞和早期胚胎发育<sup>[7-8]</sup>。SALL4 还与造血发育有一定关系<sup>[9]</sup>。另外,SALL4 的启动子存在 STA T3 的结合域,而 STA T3 信号转导通路与肿瘤关系密切<sup>[2]</sup>。

## 2 SALL4 与生殖细胞肿瘤

生殖细胞肿瘤是指发生于生殖腺或胚胎发育期,与生殖腺有关的部位的不正常细胞增生而形成的肿瘤<sup>[2]</sup>。原始生殖细胞肿瘤有时诊断较困难,尤其是形态多样化的卵黄囊瘤,在镜下形态上与透明细胞癌、有时与子宫内膜样腺癌非常相似,常常需要免疫组织化学来协助鉴别诊断。常用标志物包括甲胎蛋白(AFP)、glypican-3、细胞角蛋白(CK)和上皮细胞膜抗原(EMA),但上述标志物缺乏足够的敏感性和特异性。AFP 对卵黄囊瘤的敏感性和特异性相对较低,有近 1/3 的透明细胞癌的 AFP 阳性;glypican-3 在卵黄囊瘤中局灶染色阳性,而且在卵黄囊瘤和透明细胞癌中有染色重叠;对于卵巢浆液性癌中的卵黄囊瘤或透明细胞癌,glypican-3 缺乏特异性;在子宫内膜癌中 glypican-3 阳性;此外,CK7 在卵巢透明细胞肿瘤中局灶或不完全染色;卵黄囊瘤的 EMA 染色阴性,但很多其他肿瘤的 EMA 也阴性<sup>[9]</sup>。其它的恶性生殖细胞肿瘤,当在形态与上皮细胞肿瘤或性索间质肿瘤相似时,也需要借助免疫组织化学手段来进行鉴别。因此,需要一种更具敏感性和特异性的标志物,来诊断和鉴别诊断原始生殖细胞肿瘤。

Cao 等<sup>[10-13]</sup>通过免疫组织化学的方法,研究了 SALL4 在卵巢、睾丸、转移性及纵隔的生殖细胞肿瘤中的表达情况,并且与传统的标志物进行比较。发现在卵巢肿瘤中,SALL4 在 90%的卵黄囊瘤、无性细胞瘤、性腺母细胞瘤和胚胎癌肿瘤细胞中强阳性表达,在 15 例未成熟性畸胎瘤中有 11 例表达 SALL4,而在非生殖细胞肿瘤中几乎不表达,仅在 3 例透明细胞癌中有 15%的肿瘤细胞局灶表达。研究同时比较了 AFP、glypican-3、CK7、EMA 在生殖细胞肿瘤及非生殖细胞肿瘤中的表达情况,发现 SALL4 是诊断卵巢原始生殖细胞肿瘤的一个敏感且特异的指标,尤其是在卵黄囊瘤与透明细胞癌的鉴别诊断中优于 AFP、glypican-3、CK7、EMA<sup>[10]</sup>。在对 110 例睾丸原始生殖细胞肿瘤、23 例睾丸非生殖细胞肿瘤及 275 例非睾丸肿瘤的研究中发现,SALL4 在原始生殖细胞肿瘤中表达率达 80%~95%,而在 23 例非生殖细胞肿瘤及 275 例非睾丸来源的肿瘤中几乎不表达。其他肿瘤标志物如 AFP、OCT4 等不是在所有生殖细胞肿瘤中有表达,而且表达不稳定<sup>[11]</sup>。同样在转移性生殖细胞肿瘤及原发的纵隔生殖细胞肿瘤中,SALL4 可作为一个敏感的指标,用于诊断及鉴别诊断<sup>[12-13]</sup>。另外研究发现,SALL4 也是性腺外卵黄囊瘤<sup>[14]</sup>及睾丸外生殖细胞肿瘤诊断中的一个敏感指标<sup>[15]</sup>。但值得注意的是,SALL4 在畸胎瘤的成熟性成分及绒毛膜癌中呈阴性表达<sup>[10]</sup>。近年来,有研究显示 SALL4 在肝细胞癌中也有表达<sup>[16-17]</sup>,表达形式为凝块状核染色,而在卵黄囊瘤中则表现为弥漫性颗粒状核染色,因此在肝细胞癌与卵黄囊瘤的鉴别诊断中应仔细辨别 SALL4 的表达模式,以免造成误判。最近,一项关于 SALL4 在生殖细胞和非生殖细胞肿瘤中表达的 3 215 例的大宗病例研究<sup>[9]</sup>显示,在 78 例卵巢浆液性癌中有 23 例表现为 SALL4 阳性,阳性率达 29%,且阳性病例大多数为高级别浆液性癌;而在卵巢子宫内膜样腺癌和透明细胞癌中 SALL4 呈阴性,因此在卵巢生殖细胞肿瘤与非生殖细胞肿瘤鉴别诊断中,应结合镜下形态和多个免疫标志物的表达情况综合判断肿瘤类型。

## 3 SALL4 与其他疾病

尽管很多研究表明,SALL4 是原始生殖细胞肿瘤诊断中的一个敏感指标,但其并非是生殖细胞肿瘤的特异性指标,在其他疾病中也有重要作用。

染色体 q13.13-q13.2 的 SALL4 杂合突变,会导致杜安综合征(DRRS 或 Okhiro 综合征)的发生。Okhiro 综合征主要表现为前臂畸形和耳聋,DRRS 综合征表现为桡侧手畸形、眼外展肌和内收肌或二

者运动同时受限<sup>[3,18]</sup>。SALL4 在造血功能中有重要作用，它有调节造血细胞的自我更新及分化的功能。在正常骨髓中 SALL4 选择性表达在原始造血细胞前体，并迅速下调接下来的分化；有意思的是 SALL4 亚型能刺激体外造血干细胞/前体细胞大量增殖<sup>[19]</sup>。有研究表明 SALL4 mRNA 在结直肠癌中过表达并与淋巴结转移相关<sup>[20]</sup>，是早期结直肠癌的一个新的生物标志物<sup>[21]</sup>。另外，SALL4 在胃腺癌、肺小细胞癌、尿路上皮癌<sup>[4]</sup>、前 B 细胞淋巴瘤细胞淋巴瘤<sup>[22]</sup>、骨髓异常增生综合征<sup>[23]</sup>、急慢性髓性白血病及乳腺癌<sup>[24]</sup>中，均有不同程度的表达。最新研究发现，SALL4 过表达与肺癌的耐药和复发<sup>[25]</sup>、神经胶质瘤<sup>[26]</sup>、胃癌<sup>[27]</sup>及肝细胞癌<sup>[28]</sup>的不良预后有关。

总之，目前的研究证实，SALL4 是除畸胎瘤的成熟性成分及绒毛膜癌以外的生殖细胞肿瘤的一个非常好的诊断标志物。但目前对于 SALL4 在生殖细胞肿瘤中的研究大都停留在蛋白水平，其在生殖细胞肿瘤发生发展机制中的分子机制、指导肿瘤治疗与预后中的作用仍需进一步研究。

#### 参考文献:

- [1] De Celis J f, Barrio R. Regulation and function of spalt proteins during animal development[J]. *Int J Dev Biol*, 2009, 53(10):1385
- [2] 卜建设, 李宝艳, 秦成路, 等. SALL4 在疾病中的研究进展[J]. *中外医学研究*, 2011, 9(24):157
- [3] 杜娟, 崔巍. 婆罗双树样基因 4 与疾病关系的研究进展[J]. *中华检验医学杂志*, 2008, 31(3):331
- [4] Miettinen M, Wang Z F, Mccue P A, et al. SALL4 expression in germ cell and Non-Germ cell tumors a systematic immunohistochemical study of 3215 cases[J]. *Am J Surg Pathol*, 2014, 38(3):410
- [5] Kohashi K, Yamada Y, Hotokebuchi Y, et al. ERG and SALL4 expressions in SMARCB1/INI1-deficient tumors: a useful tool for distinguishing epithelioid sarcoma from malignant rhabdoid tumor[J]. *Hum Pathol*, 2015, 46(2):225
- [6] Tan M H, Au K F, Leong D, et al. An Oct4-Sall4-Nanog network controls developmental progression in the pre-implantation mouse embryo[J]. *Mol Syst Biol*, 2013, 9:632
- [7] Melton C, Judson R L, Blueloch R. Opposing microRNA families regulate self-renewal in mouse embryonic stem cells[J]. *Nature*, 2010, 463(7281): 621
- [8] Yang J, Gao C, Chai L, et al. A novel SALL4/OCT4 transcriptional feedback network for pluripotency of embryonic stem cells[J]. *PLoS One*, 2010, 5(5):10766
- [9] 廖林虹. SALL4 是一种新的卵巢原始生殖细胞肿瘤标志物[J]. *中华病理学杂志*, 2009, 38(10):662
- [10] Cao D, Guo S, Allan R W, et al. SALL4 is a novel sensitive and specific marker of ovarian primitive germ cell tumors and is particularly useful in distinguishing yolk sac tumor from clear cell carcinoma[J]. *Am J Surg Pathol*, 2009, 33(6):894
- [11] Cao D, Li J, Guo C C, et al. SALL4 is a novel diagnostic marker for testicular germ cell tumors[J]. *Am J Surg Pathol*, 2009, 33(7):1065
- [12] Cao D, Humphrey P A, Allan R W. SALL4 is a novel sensitive and specific marker for metastatic germ cell tumors, with particular utility in detection of metastatic yolk sac tumors[J]. *Cancer*, 2009, 115(12):2640
- [13] Liu A, Cheng L, Du J, et al. Diagnostic utility of novel stem cell markers SALL4, OCT4, NANOG, SOX2, UTF1, and TCL1 in primary mediastinal germ cell tumors[J]. *Am J Surgical Pathology*, 2010, 34(5):697
- [14] Wang F, Liu A, Peng Y, et al. Diagnostic utility of SALL4 in extra-ovarian yolk sac tumors: an immunohistochemical study of 59 cases with comparison to placental-like alkaline phosphatase, alpha-fetoprotein, and glypican-3[J]. *Am J Surg Pathol*, 2009, 33(10): 1529
- [15] Camparo P, Comperat E M. SALL4 is a useful marker in the diagnostic work-up of germ cell tumors in extra-testicular locations[J]. *Virchows Arch*, 2013, 462(3):337
- [16] Gonzalez-Roibon N, Katz B, Chaux A, et al. Immunohistochemical expression of SALL4 in hepatocellular carcinoma, a potential pitfall in the differential diagnosis of yolk sac tumors[J]. *Hum Pathol*, 2013, 44(7):1293
- [17] Oikawa T, Kamiya A, Zeniya M, et al. Sal-like protein 4 (SALL4), a stem cell biomarker in liver cancers[J]. *Hepatology*, 2013, 57(4):1469
- [18] Yamaguchi Y L, Tanaka S S, Kumagai M A, et al. Sall4 is essential for mouse primordial germ cell specification by suppressing somatic cell program genes[J]. *Stem Cells*, 2015, 33(1):289
- [19] Yang J C, Liao W B, Ma Y P. Role of SALL4 in hematopoiesis[J]. *Curr Opin Hematol*, 2012, 19(4):287
- [20] Forghanifard M M, Moghbeli M, Raeciosadati R, et al. Role of SALL4 in the progression and metastasis of colorectal cancer[J]. *J Biomed Sci*, 2013, 20:6
- [21] Ardalan Kholes S, Abbaszadegan M R, Abdollahi A, et al. SALL4 as a new biomarker for early colorectal cancers[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2015, 141(2):229
- [22] Ueno S, Lu J Y, He J, et al. Aberrant expression of SALL4 in acute B cell lymphoblastic leukemia: Mechanism, function, and implication for a potential novel therapeutic target[J]. *Exp Hematol*, 2014, 42(4): 307
- [23] Wang F, Guo Y, Chen Q, et al. Stem cell factor SALL4, a potential prognostic marker for myelodysplastic syndromes[J]. *J Hematol Oncol*, 2013, 6(1):73
- [24] Zhang X, Yuan X, Zhu W, et al. SALL4: an emerging cancer biomarker and target[J]. *Cancer Lett*, 2015, 357(1):55
- [25] Yanagihara N, Kobayashi D, Kuribayashi K, et al. Significance of SALL4 as a drug resistant factor in lung cancer[J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(4): 1527
- [26] Zhang L, Yan Y, Jiang Y, et al. The expression of SALL4 in patients with gliomas: high level of SALL4 expression is correlated with poor outcome[J]. *J Neurooncol*, 2015, 121(2):261
- [27] Liu J, Wang L Y, Yang A J, et al. Up-Regulation of SALL4 associated with poor prognosis in gastric cancer[J]. *Hepatogastroenterology*, 2014, 61(133):1459
- [28] Yin F, Han X, Yao S K, et al. Importance of SALL4 in the development and prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(9):2837