

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.030

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.030>

## 转录因子Nanog在恶性肿瘤发展中的作用

解丽君<sup>1</sup> 综述 赵松<sup>2</sup> 审校

(1. 河北省疾病预防控制中心药物研究所, 石家庄 050021; 2. 河北医科大学基础医学院病理教研室, 石家庄 050017)

**[摘要]** Nanog是一个参与胚胎干细胞自我更新的转录因子, 在多能细胞保持未分化状态的维持中起关键性作用。越来越多的资料表明Nanog基因在肿瘤细胞恶性表型的发展过程中异常高表达。Nanog特异性参与肿瘤的发生过程, 是一种潜在的恶性肿瘤生物学和预后的标志物。

**[关键词]** Nanog; 肿瘤干细胞; 肿瘤发生

## Role of transcriptional factor Nanog in the development of malignant tumor

XIE Lijun<sup>1</sup>, ZHAO Song<sup>2</sup>

(1. Institute of Materia Medical, Hebei Provincial Center for Disease Prevention and Control, Shijiazhuang 050021; 2. Department of Pathology, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China)

**Abstract** Nanog is a transcription factor that is involved in the self-renewal of embryonic stem cells (ES) and is a critical factor for the maintenance of the undifferentiated state of pluripotent cells. Extensive data in the literature show that the Nanog gene is aberrantly expressed during the development of malignancy in cancer cells. Nanog is specifically involved in the process of carcinogenesis and can be a potential biological and prognostic marker for malignant tumors.

**Keywords** Nanog; cancer stem cell; carcinogenesis

Nanog是一个参与胚胎干细胞自我更新的转录因子。它最初是由Chambers等<sup>[1]</sup>和Mitsui等<sup>[2]</sup>在小鼠的胚胎干细胞中发现, 是一种重要的转录调控因子。

Nanog基因位于12号染色体12p13.31。人的Nanog蛋白含有305个氨基酸, 包含有3个功能域, 其中N-末端域, 含有94个氨基酸, 同源结构域, 包含60个氨基酸, C-末端域, 含151个氨基酸。Nanog同其他转录因子Oct-4, Sox-2一起共同维持

胚胎干细胞处于未分化状态。Nanog mRNA仅能在外胚层检测到, 另外少量的Nanog mRNA也存在于生殖细胞中, 但是在成年有机体的原生细胞中未观察到Nanog mRNA<sup>[3-5]</sup>。例外的情况是人的成纤维细胞中有低水平的Oct-4, Sox-2和Nanog mRNA表达, 但Nanog蛋白仅在人成纤维细胞CRL-2352中纤维生长因子2(fibroblast growth factor 2, FGF2)存在时才可以检测到<sup>[6]</sup>。研究<sup>[7]</sup>表明Nanog基因不仅表达于胚胎幼稚细胞来源的恶性肿瘤组织, 也在乳

收稿日期 (Date of reception): 2017-05-17

通信作者 (Corresponding author): 赵松, Email: 11217206@qq.com

腺癌、卵巢癌、宫颈癌和肾癌中表达。本文就近来Nanog基因在肿瘤发生包括癌细胞增生、上皮细胞-肌成纤维细胞转分化(epithelial to myofibroblast transformation, EMT)、凋亡和转移等方面的研究进展作一综述。

## 1 Nanog 与肿瘤干细胞

已有研究<sup>[8]</sup>确认肿瘤组织中含有与正常组织同源的细胞类型, 如免疫细胞、间质细胞、内皮细胞等, 其中仅有一小部分细胞具有肿瘤生成的潜质, 这一特色潜质使得肿瘤组织区别于正常组织, 这些细胞即肿瘤干细胞, 往往具有自我更新的能力, 可以使各种具异质性的细胞发展从而形成肿瘤。文献<sup>[9]</sup>中肿瘤干细胞又被称为肿瘤启动细胞或肿瘤发生细胞。

肿瘤干细胞最初在人急性髓样细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)的研究中发现。Lapidot等<sup>[10]</sup>将AML-启动细胞植入到免疫缺陷的小鼠体内, 结果表明AML包含有两种AML细胞: 集落形成细胞和尚未成熟的白血病启动细胞。Liu等<sup>[9,11]</sup>用示踪分析法观察皮肤鳞状细胞癌发展过程中遗传谱系追踪, 他们在肿瘤的不同阶段进行示踪标记, 发现大多数细胞仅呈现了有限的增生潜质, 这是肿瘤干细胞的非致肿瘤发生的特性; 那些具有干细胞特性的细胞, 循环周期一天2次, 另外那些产生已分化的细胞, 循环周期更慢些。

近年的一些研究<sup>[12-13]</sup>揭示Nanog基因及其同工型与Oct-4, Sox-2在细胞恶性表现型形成中起着重要作用。Nanog属于转录因子群组, 与白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)、骨形态蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)一起负责胚胎干细胞自我更新和多能干性。但Nanog在即使没有LIF存在情况下也能保持胚胎干细胞的多能干性。另外, E-钙黏素(E-cadherin)可以不受LIF的影响, 独立调节多能干性, 胚胎干细胞E-cadherin通过STAT3的磷酸化调节Nanog的转录<sup>[14]</sup>。

肿瘤干细胞作为肿瘤内癌细胞的一个亚群, 现认为与胚胎干细胞有些共同的表现型特性: 比如这两种细胞类型都具有生长迅速、端粒酶高表达等获得细胞永生化的特性。尽管胚胎干细胞和肿瘤干细胞有一些共同的特性, 但它们也有不同。这两种细胞都能进行自我更新, 但是胚胎干细胞促进细胞分化, 而肿瘤干细胞则促进细胞增

生。Nanog基因在胚胎干细胞中的过表达可以维持特定的细胞分化, 而在肿瘤干细胞中的过表达则导致凋亡抑制。

Nanog mRNA仅在外胚层细胞和生殖细胞表达, 而在健康的成熟有机体细胞未发现其表达(成纤维细胞除外)<sup>[9,15]</sup>。Shan等<sup>[16]</sup>采用Western和免疫印迹检测均表明Nanog在健康的肝组织中不表达, 相反, Nanog在肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)组织中高度表达, 在HCC癌旁组织适度表达。并且, 表达Nanog的癌细胞呈现出强大的自我更新和分化的能力, Nanog可通过胰岛素样生长因子1受体(insulin-like growth factor 1 receptor, IGF1R)信号通路保持肿瘤干细胞的自我更新能力。在Nanog表达阳性细胞, 敲低Nanog表达后则IGF1R的表达也降低, IGF1R抑制剂能阻断Nanog表达阳性的肿瘤干细胞的自我更新<sup>[16]</sup>。这些研究说明Nanog是肿瘤干细胞的一种生物标志物。

## 2 Nanog 与肿瘤细胞转移

转移的形成是细胞之间相互作用减少以及细胞在胞外基质中迁移的过程。这一过程往往需要细胞表现型的变化同时包括细胞骨架的重组。

最近的资料<sup>[17]</sup>表明有高转移能力的肿瘤干细胞通常呈现出EMT标志物的表达。E-cadherin缺失(E-cadherin是维持上皮细胞可塑性所必需的), 随之出现的是N-cadherin表达升高(N-cadherin介导钙依赖的黏附), 这是EMT的主要标志。这一过程受一些转录因子的调控, 包括SNAIL1, SNAIL2(SLUG)和TWIST。在具有EMT表现型的肿瘤细胞, 如非小细胞肺癌、头颈部鳞状细胞癌、结肠癌中, Nanog与SNAIL的表达相关。Liu等<sup>[18]</sup>研究表明在A549细胞中, SNAIL通过Smad/AKT/GSK3 $\beta$ 信号通路激活Nanog, 随之Nanog与Oct-4一起激活SNAIL2, 促进癌细胞的转移和EMT表型化。敲低A549细胞的Nanog和Oct-4的表达, 则可以导致SNAIL2 mRNA的表达下调, E-cadherin蛋白表达水平升高<sup>[19]</sup>。Luo等<sup>[20]</sup>关于鼻咽癌的研究显示: Nanog表达与E-cadherin的高表达呈负相关, 而与N-cadherin的高表达呈正相关。Nanog在鼻咽癌的表达可以促进肿瘤细胞的生长、抗凋亡和转移。Siu等<sup>[21]</sup>研究表明: 表达Nanog的卵巢癌细胞往往过度增生、迁移和侵袭, 且与E-cadherin的调控有关。敲低Nanog可以使卵巢癌细胞的转移潜降

低、E-cadherin mRNA的表达升高。相反地, Nanog 过表达则引起细胞增生、迁移增强, E-cadherin mRNA的表达下降。总之, 这些资料表明Nanog是肿瘤细胞的EMT表型进展过程中的关键因子。

Shan等<sup>[16]</sup>研究表明表达Nanog的HCC细胞呈现高度转移和侵袭的特性, 这些细胞还对化疗药物索拉菲尼和顺铂耐药。Yin等<sup>[22]</sup>观察Oct-4和Nanog在HCC中的作用, 结果表明Nanog和Oct-4与肿瘤的大小、血管侵袭明显相关, 而且Nanog表达阳性的HCC患者平均无复发生存期仅有18个月, 明显短于Nanog阴性的HCC患者。这些研究者也观察Nanog和Oct-4在拥有不同的转移特质的HCC细胞中的作用, 结果表明拥有高转移潜质的MHCC97-H细胞和HCCLM3细胞中Nanog和Oct-4表达也最高。Lin等<sup>[23]</sup>通过观察Nanog在胃腺癌进展中的作用, 发现Nanog过表达与胃腺癌患者较低的5年生存率相关, Nanog表达与胃腺癌患者肿瘤的侵袭呈正相关, 并且Nanog蛋白在60%的发生转移的淋巴结中表达, 因此Nanog表达与肿瘤的TNM分期、淋巴结转移、肿瘤的进展明显相关, 能够预测胃腺癌患者的预后。Xu等<sup>[24]</sup>关于结直肠癌的研究也得出类似结论, 发现Nanog表达与肿瘤TNM分期、淋巴结转移、肝转移相关; 与Nanog表达阴性的患者相比, Nanog表达阳性的患者5年生存率明显降低。

Siu等<sup>[15]</sup>进行的细胞伤口愈合试验结果表明: 在绒毛膜癌细胞系(JEG-3)敲低Nanog, 可以使癌细胞迁移、侵袭力下降, 并且实时PCR实验结果显示Nanog表达降低的JEG-3细胞MMP-2和MMP-9的表达也明显下降。Borrull等<sup>[25]</sup>观察到侵袭性更强的黑色素瘤细胞, Nanog和OCT4表达也很高, 并且Nanog过表达与A375黑色素瘤细胞转移能力有明显相关性: 转染Nanog, OCT4表达载体的A375细胞迁移能力分别是空白A375对照细胞的3.2倍和8倍。

Let7A/miRNA98是一种哺乳动物微小RNA, 经常在一些恶性肿瘤如卵巢癌、肺癌、肠癌、恶性黑色素瘤中表达下调。Let7A作为一个肿瘤抑制因子, 它的表达减少可以导致肿瘤发生。Yu等<sup>[26]</sup>观察Let7A和肿瘤干细胞与头颈部恶性肿瘤(head and neck carcinoma, HNC)发展的相关性, 结果表明Let7A与Nanog等肿瘤干细胞标志物呈负相关。与正常组织相比, 发生转移的HNC呈现Let7A的低表达、Nanog高表达状态。对顺铂抗药的乙醛脱氢酶(acetaldehyde dehydrogenase, ALDH)阳性的

HNC细胞, 转染过表达Let7A的载体, 结果发现过表达Let7A的ALDH<sup>+</sup>的HNC细胞Nanog表达下降, 凋亡增多。用RNA干扰技术过表达Let7A、沉默Nanog的表达则可以使HNC细胞对顺铂的敏感性明显增强。

还有研究<sup>[27]</sup>表明Nanog表达与口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)的顺铂抗药性相关: 在细胞基质试验中观察到, 抗顺铂的OC-2细胞侵袭力、转移性明显增强。Watanabe等<sup>[28]</sup>的研究则揭示Nanog高表达与OSCC细胞恶性表现型间的相关性: Nanog高表达与OSCC细胞低分化、易转移潜质明显相关; 尽管使用辅助疗法, 癌细胞转移灶仍有高表达的Nanog蛋白存在。Nanog表达上调也会引起人神经胶质组织的过度增生、侵袭和迁移。Niu等<sup>[29]</sup>发现在恶性胶质瘤细胞系U87, Nanog过表达与一种特异的微小RNA134(miRNA134)处于低水平有关联。细胞迁移试验<sup>[29]</sup>表明miRNA134表达上调的U87细胞迁移速度较对照组细胞更慢。高表达miRNA134的U87细胞伤口愈合速度也较对照组慢。

以上这些研究结果说明Nanog与肿瘤细胞的过度迁移、转移有关, 并且Nanog的过表达与多种肿瘤患者的预后差明显相关。

### 3 Nanog在凋亡和肿瘤干细胞维持中的作用

Nanog在细胞周期和细胞凋亡过程中起着重要作用。Hedgehog信号通路参与肿瘤生成。sonic Hh(Shh)结合到PTCH蛋白引起SMO受体的脱抑制, 随后激活GLI1和GLI2蛋白, GLI1结合到Nanog启动子从而激活Nanog基因的转录。研究表明p53表达受抑制决定着Nanog的转录激活。Nanog(与其假基因NanogP8), p53和GLI1形成网络, 参与细胞凋亡和肿瘤干细胞的维持。Nanog和p53形成一个负反馈环, Nanog和GLI1形成一个正反馈环<sup>[30-31]</sup>。Nanog和GLI1也与在细胞存活中发挥重要作用的黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)发生相互作用: FAK能够激活p53的降解, 相反p53也负调控FAK, Nanog能够与FAK启动子结合, 上调其活性; FAK也能直接使Nanog蛋白磷酸化<sup>[32]</sup>。

Chen等<sup>[33]</sup>研究表明在小鼠胚胎干细胞敲低Nanog的表达可以引起G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期细胞比例上升(由30%上升到32.8%), 与之对比的是处于S期的细胞所占比例则下降(由40%下降到37.4%), 因此说明



敲低Nanog可以引起细胞周期阻滞。敲低Nanog还能诱导细胞凋亡, 凋亡细胞增加到5.06%(对照组仅为2.9%)。在敲低Nanog的小鼠胚胎干细胞中还可以观测到活化的Caspase-3明显增加。Niu等<sup>[29]</sup>研究表明Nanog的过表达与miRNA134的低表达呈负相关。他们发现在miRNA134的表达较高的恶性胶质瘤细胞U87中, Nanog mRNA和蛋白表达均明显下调, 流式细胞仪检测细胞凋亡率较对照组明显升高; 用DAPI染色和倒置荧光显微镜可以观察到在miRNA134的表达较高的恶性胶质瘤U87细胞中有明显的核固缩和染色质迁移。这些说明miRNA134通过调控Nanog的表达在细胞凋亡过程中发挥着重要作用。

Chae等<sup>[34]</sup>观察AMPK激酶激活剂5-AICAR的作用。AMPK激酶调控细胞生长、凋亡和细胞分化, 主要通过影响p53的作用来实现。该项研究表明被5-AICAR激活的AMPK在人、小鼠的胚胎干细胞均可以活化p53/p21, 引起G<sub>1</sub>/S细胞周期阻滞和Nanog表达受抑。由于p53的磷酸化与Nanog的表达下调呈负相关, 因而Chae等<sup>[34]</sup>围绕Nanog蛋白水平的变化来观察AICAR的作用。结果表明: 应用AICAR后, Nanog的表达降低到大约对照组的56%水平, 应用AICAR 9 h后Nanog mRNA开始降低, 约24 h后有所恢复但仍保持在较低水平。敲低p53表达后, AICAR处理则不引起Nanog表达抑制, 说明AICAR是通过p53来影响Nanog的表达, 进而引起细胞周期阻滞, 但却不影响凋亡过程, AICAR也不影响miRNA134的水平。You等<sup>[35]</sup>评估了特异的人胚胎瘤细胞系中组蛋白脱乙酰酶抑制剂(histone deacetylase inhibitor, HDACI)apicidin下调Nanog活性的能力。Apicidin抑制NCCIT细胞中Nanog的表达并影响凋亡。流式细胞术分析则显示Apicidin提高了AV染色阳性细胞数(35.4%), 而对照组仅为1.6%。

总而言之, 这些资料表明Nanog主要通过调控p53来抑制细胞凋亡, 促进细胞周期阻滞; 同时Nanog和miRNA134之间的负相关关系也影响着肿瘤的进展过程。在某些肿瘤下调miRNA134的表达可以引起Nanog过表达, 进而抑制细胞凋亡。

#### 4 在肿瘤细胞恶性表型和多药耐药的发展中 Nanog 与 STAT3 的相关性

STAT3调控细胞生长、分化和存活。生理条

件下, STAT3可以由多种细胞因子和生长因子比如表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、血小板生长因子(platelet growth factor, PGF)、IL-6激活, 也可以由某些癌基因蛋白如SRC、Ras所激活。STAT3在细胞质的磷酸化引起二聚化并转位到细胞核与DNA结合, 随后活化调控细胞增生、分化、凋亡的基因。STAT3基因过表达可以导致肿瘤生成, 这已在人类的许多恶性肿瘤如膀胱癌、卵巢癌、乳腺癌等观察到<sup>[36-37]</sup>。

Nanog和STAT3共同作用来保持胚胎干细胞特性。有学者<sup>[38]</sup>认为在这两个基因之间存在着一个功能性的联系, 有的认为<sup>[39]</sup>: STAT3的靶基因也含有一个Nanog的结合位点; 有的则认为Nanog靶基因含有STAT3的结合位点<sup>[40]</sup>。这说明STAT3和Nanog合作共同调控基因的表达, 这对维持未分化状态是非常重要的。Bourillot等<sup>[39]</sup>分析24个STAT3的靶基因, 发现其中21个基因序列中含有Nanog的结合位点, 并且Nanog调控这些基因的转录活性。在小鼠胚胎干细胞CGR8细胞敲低Nanog表达, 发现19个STAT3靶基因明显减少, 在RCNHTKb细胞, 这19个基因中的14个基因在一种Nanog抑制剂4'-OHT的处理后表达下调。这一研究表明大多数的STAT3的靶基因可以由Nanog调控转录, Nanog和STAT3合作共同抑制中胚层和内胚层的分化。Stuart等<sup>[41]</sup>研究表明Nanog通过LIF/STAT3信号通路来维持原始的多能性, 导致KIF4的活化, 后者则调控细胞的增生和分化。Gao等<sup>[42]</sup>研究表明Nanog的表达调控是通过STAT信号通路和NOGO-66受体(NgR)活化来实现的。活化的NgR磷酸化STAT3, 升高Nanog mRNA和蛋白水平。应用NgR受体抑制剂PtdIns-PLC则可以下调Nanog的表达。应用STAT3磷酸化抑制剂AG490和雷帕霉素也得到同样的结果。

透明质酸(hyaluronic acid, HA)是一种黏多糖, 细胞外基质成分的一种。在恶性组织中HA的浓度通常比正常组织要高。HA可以与细胞表面受体CD44相互作用。在许多肿瘤中, 这种受体的表达上调。HA与CD44结合可以导致Nanog与CD44相关联, 复合物转位到细胞核从而激活靶基因。研究<sup>[40]</sup>认为一些Nanog蛋白与STAT3形成复合物, 诱导其转录进而诱导肿瘤生长和多药耐药。Bourguignon等<sup>[43]</sup>研究乳腺癌和卵巢癌多药耐药发生发展过程中, HA/CD44信号通路是否影响STAT3和Nanog表达的关系, 结果表明: 不管是否同时伴有HA处

理, 用抗CD44抗体处理乳腺癌细胞MCF-7和卵巢癌细胞SK-OV3, STAT3的表达均明显下降; 用HA处理两种细胞, STAT3表达均上升; 当用Nanog siRNA转染这两种细胞时, STAT3的表达减少。说明HA/CD44激活Nanog和STAT3共同调控肿瘤生长和细胞存活。当用抗CD44抗体或Nanog/STAT3 siRNA处理肿瘤细胞, 则阻断其生长。相反, 用Nanog cDNA转染这些细胞则刺激肿瘤的生长。这些资料说明在MCF-7和SK-OV3细胞, HA/CD44活化的Nanog调控STAT3的激活, 导致肿瘤的生长。更进一步的研究<sup>[44-45]</sup>显示: 用STAT3 siRNA或Nanog siRNA转染MCF-7和SK-OV3两种细胞, 则可以抑制由HA/CD44所诱导的多药耐药受体1(MDR1)的表达, HA的缺失则提高细胞对化疗药物阿霉素的易感性。以上这些研究表明CD44表达、STAT3活化以及Nanog表达之间的相关关系。

## 5 结语

转录因子Nanog在多种肿瘤组织中表达, 包括乳腺癌<sup>[46]</sup>、卵巢癌<sup>[40,47]</sup>、膀胱癌<sup>[48]</sup>、食管癌<sup>[49]</sup>、结直肠癌<sup>[38]</sup>、胃腺癌<sup>[23]</sup>、恶性黑色素瘤<sup>[25]</sup>等。Nanog表达经常与肿瘤患者的预后差密切相关, 这可能与低分化肿瘤一般更不易治疗有关。这一转录因子的靶基因中很多基因(包括MMPs, STAT3, p53和MDR1)都与癌细胞的恶性表型进展密切相关。体外细胞试验中抑制Nanog的表达则细胞的迁移、侵袭、增生能力下降。这些均说明Nanog特异性参与恶性肿瘤的发生发展。因此, Nanog是一种潜在的恶性肿瘤生物学和预后的标志物。

## 参考文献

- Chambers I, Colby D, Robertson M, et al. Functional expression cloning of Nanog, a pluripotency sustaining factor in embryonic stem cells[J]. *Cell*, 2003, 113(5): 643-655.
- Mitsui K, Tokuzawa Y, Itoh H, et al. The homeoprotein Nanog is required for maintenance of pluripotency in mouse epiblast and ES cells[J]. *Cell*, 2003, 113(5): 631-642.
- Chang DF, Tsai SC, Xing CW, et al. Molecular characterization of the Human Nanog protein[J]. *Stem Cells*, 2009, 27(4): 812-821.
- Fairbanks DJ, Maughan PJ. Evolution of the Nanog pseudogene family in the human and chimpanzee genomes[J]. *BMC Evol Biol*, 2006, 6: 12.
- Lee KB, Folger JK, Rajput SK, et al. Temporal regulation of mRNAs for select bone morphogenetic proteins (BMP), BMP receptors and their associated SMAD proteins during bovine early embryonic development: effects of exogenous BMP2 on embryo developmental progression[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2014, 12: 67.
- Page RL, Ambady S, Holmes WF, et al. Induction of stem cell gene expression in adult human fibroblasts without transgenes[J]. *Cloning Stem Cells*, 2009, 11(3): 417-426.
- Jeter CR, Yang T, Wang J, et al. Concise review: NANOG in cancer stem cells and tumor development: an update and outstanding questions[J]. *Stem Cells*, 2015, 33(8): 2381-2390.
- 曾益新, 吕有勇, 朱明华, 等. 肿瘤学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- ZENG Yixin, LÜ Youyong, ZHU Minghua, et al. *Oncology*[M]. 3rd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012.
- Liu A, Yu X, Liu S. Pluripotency transcription factors and cancer stem cells: small genes make a big difference[J]. *Chin J Cancer*, 2013, 32(9): 483-487.
- Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, et al. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice[J]. *Nature*, 1994, 367(6464): 645-648.
- Driessens G, Beck B, Caauwe A, et al. Defining the mode of tumour growth by clonal analysis[J]. *Nature*, 2012, 488(7412): 527-530.
- Fu TY, Hsieh IC, Cheng JT, et al. Association of OCT4, SOX2, and NANOG expression with oral squamous cell carcinoma progression[J]. *J Oral Pathol Med*, 2016, 45(2): 89-95.
- Bourguignon LY, Wong G, Earle C, et al. Hyaluronan-CD44v3 interaction with Oct4-Sox2-Nanog promotes miR-302 expression leading to self-renewal, clonal formation, and cisplatin resistance in cancer stem cells from head and neck squamous cell carcinoma[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(39): 32800-32824.
- Chen X, Xu H, Yuan P, et al. Integration of external signaling pathways with the core transcriptional network in embryonic stem cells[J]. *Cell*, 2008, 133(6): 1106-1117.
- Siu MK, Wong ES, Chan HY, et al. Overexpression of Nanog in gestational trophoblastic diseases: effect on apoptosis, cell invasion, and clinical outcome[J]. *Am J Pathol*, 2008, 173(4): 1165-1172.
- Shan J, Shen J, Liu L, et al. Nanog regulates self-renewal of cancer stem cells through the insulin-like growth factor pathway in human hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2012, 56(3): 1004-1014.
- Dave B, Mittal V, Tan NM, et al. Epithelial-mesenchymal transition, cancer stem cells and treatment resistance[J]. *Breast Cancer Res*, 2012, 14(1): 202.
- Liu CW, Li CH, Peng YJ, et al. Snail regulates Nanog status during the epithelial-mesenchymal transition via the Smad1/Akt/GSK3b signaling pathway in non-small-cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(11): 3880-3894.

19. Chiou SH, Wang ML, Chou YT, et al. Coexpression of Oct4 and Nanog enhances malignancy in lung adenocarcinoma by inducing cancer stem cell-like properties and epithelial-mesenchymal transdifferentiation[J]. *Cancer Res*, 2010, 70(24): 10433-10444.
20. Luo W, Li S, Peng B, et al. Embryonic stem cells markers SOX2, OCT4 and Nanog expression and their correlations with epithelial-mesenchymal transition in nasopharyngeal carcinoma[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56324.
21. Siu MK, Wong ES, Kong DS, et al. Stem cell transcription factor NANOG controls cell migration and invasion via dysregulation of E-cadherin and Foxj1 and contributes to adverse clinical outcome in ovarian cancers[J]. *Oncogene*, 2013, 32(30): 3500-3509.
22. Yin X, Li YW, Zhang BH, et al. Coexpression of stemness factors Oct4 and Nanog predict liver resection[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(9): 2877-2887.
23. Lin T, Ding YQ, Li JM. Overexpression of Nanog protein is associated with poor prognosis in gastric adenocarcinoma[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(2): 878-885.
24. Xu F, Dai C, Zhang R, et al. Nanog: a potential biomarker for liver metastasis of colorectal cancer[J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(9): 2340-2346.
25. Borrull A, Ghislin S, Deshayes F, et al. Nanog and Oct4 overexpression increases motility and transmigration of melanoma cells[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012, 138(7): 1145-1154.
26. Yu CC, Chen YW, Chiou GY, et al. MicroRNA let-7a represses chemoresistance and tumorigenicity in head and neck cancer via stem-like properties ablation[J]. *Oral Oncol*, 2011, 47(3): 202-210.
27. Tsai LL, Yu CC, Chang YC, et al. Markedly increased Oct4 and Nanog expression correlates with cisplatin resistance in oral squamous cell carcinoma[J]. *J Oral Pathol Med*, 2011, 40(8): 621-628.
28. Watanabe M, Ohnishi Y, Inoue H, et al. Nanog expression correlates with differentiation, metastasis and resistance to preoperative adjuvant therapy in oral squamous cell carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2014, 7(1): 35-40.
29. Niu CS, Yang Y, Cheng CD. MiR-134 regulates the proliferation and invasion of glioblastoma cells by reducing Nanog expression[J]. *Int J Oncol*, 2013, 42(5): 1533-1540.
30. Zbinden M, Duquet A, Lorente-Trigos A, et al. Nanog regulates glioma stem cells and is essential in vivo acting in a cross-functional network with GLI1 and p53[J]. *EMBO J*, 2010, 29(15): 2659-2674.
31. Po A, Ferretti E, Miele E, et al. Hedgehog controls neural stem cells through p53-independent regulation of Nanog[J]. *EMBO J*, 2010, 29(15): 2646-2658.
32. Ho B, Olson G, Figel S, et al. Nanog increases focal adhesion kinase (FAK) promoter activity and expression and directly binds to FAK protein to be phosphorylated[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(22): 18656-18673.
33. Chen T, Du J, Lu G. Cell growth arrest and apoptosis induced by Oct4 or Nanog knockdown in mouse embryonic stem cells: a possible role of Trp53[J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(2): 1855-1861.
34. Chae HD, Lee MR, Broxmeyer HE. 5-Aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleoside induces G(1)/S arrest and Nanog downregulation via p53 and enhances erythroid differentiation[J]. *Stem Cells*, 2012, 30(2): 140-149.
35. You JS, Kang JK, Seo DW, et al. Depletion of embryonic stem cell signature by histone deacetylase inhibitor in NCCIT cells: involvement of Nanog suppression[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(14): 5716-5725.
36. Aggarwal BB, Kunnnumakkara AB, Harikumar KB, et al. Signal transducer and activator of transcription-3, inflammation, and cancer: how intimate is the relationship?[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1171: 59-76.
37. Huang S. Regulation of metastases by signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway: clinical implications[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(5): 1362-1366.
38. Yao C, Su L, Shan J, et al. IGF/STAT3/NANOG/Slug signaling axis simultaneously controls epithelial-mesenchymal transition and stemness maintenance in colorectal cancer[J]. *Stem Cells*, 2016, 34(4): 820-831.
39. Bourillot PY, Aksoy I, Schreiber V, et al. Novel STAT3 target genes exert distinct roles in the inhibition of mesoderm and endoderm differentiation in cooperation with Nanog[J]. *Stem Cells*, 2009, 27(8): 1760-1771.
40. Liu S, Sun J, Cai B, et al. NANOG regulates epithelial-mesenchymal transition and chemoresistance through activation of the STAT3 pathway in epithelial ovarian cancer[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(7): 9671-9680.
41. Stuart HT, van Oosten AL, Radzishchanskaya A, et al. Nanog amplifies STAT3 activation and they synergistically induce the naive pluripotent program[J]. *Curr Biol*, 2014, 24(3): 340-346.
42. Gao Y, Wang B, Xiao Z, et al. Nogo-66 regulates Nanog expression through stat3 pathway in murine embryonic stem cells[J]. *Stem Cells Dev*, 2010, 19(1): 53-60.
43. Bourguignon LY, Peyrollier K, Xia W, et al. Hyaluronan-CD44 interaction activates stem cell marker Nanog, Stat-3-mediated MDR1 gene expression, and ankyrin-regulated multidrug efflux in breast and ovarian tumor cells[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(25): 17635-17651.
44. Bourguignon LY, Earle C, Wong G, et al. Stem cell marker (Nanog) and Stat-3 signaling promote MicroRNA-21 expression and chemoresistance in hyaluronan/CD44-activated head and neck squamous cell carcinoma cells[J]. *Oncogene*, 2012, 31(2): 149-160.
45. Bourguignon LY, Shiina M, Li JJ. Hyaluronan-CD44 interaction promotes oncogenic signaling, microRNA functions, chemoresistance, and radiation resistance in cancer stem cells leading to tumor

progression[J]. *Adv Cancer Res*, 2014, 123: 255-275.

46. Ling GQ, Chen DB, Wang BQ, et al. Expression of the pluripotency markers Oct3/4, Nanog and Sox2 in human breast cancer cell lines[J]. *Oncol Lett*, 2012, 4(6): 1264-1268.

47. Hoei-Hansen CE, Kraggerud SM, Abeler VM, et al. Ovarian dysgerminomas are characterised by frequent KIT mutations and abundant expression of pluripotency markers[J]. *Mol Cancer*, 2007, 6: 12.

48. Zhang Y, Wang Z, Yu J, et al. Cancer stem-like cells contribute to cisplatin resistance and progression in bladder cancer[J]. *Cancer Lett*, 2012, 322(1): 70-77.

49. Li D, Xiang X, Yang F, et al. Functional evidence that the self-renewal gene NANOG regulates esophageal squamous cancer development[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 490(2): 161-168.

本文引用：解丽君, 赵松. 转录因子Nanog在恶性肿瘤发展中的作用[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(9): 1943-1949. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.030

Cite this article as: XIE Lijun, ZHAO Song. Role of transcriptional factor Nanog in the development of malignant tumor[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(9): 1943-1949. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.09.030

### 本刊常用词汇英文缩写表 (按英文字母排序)

从 2012 年第 1 期开始, 本刊对大家较熟悉的以下常用词汇, 允许直接使用缩写, 即首次出现时可不标注中文。

ABC 法	抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	FN	纤连蛋白	NF-κB	核因子-κB
ACh	乙酰胆碱	GFP	绿色荧光蛋白	NK 细胞	自然杀伤细胞
AIDS	获得性免疫缺陷综合征	GSH	谷胱甘肽	NO	一氧化氮
ALT	丙氨酸转氨酶	HAV	甲型肝炎病毒	NOS	一氧化氮合酶
AngII	血管紧张素 II	Hb	血红蛋白	NS	生理氯化钠溶液
APTT	活化部分凝血活酶时间	HBcAb	乙型肝炎病毒核心抗体	PaCO <sub>2</sub>	动脉血二氧化碳分压
AST	天冬氨酸氨基转移酶	HBcAg	乙型肝炎病毒核心抗原	PaO <sub>2</sub>	动脉血氧分压
ATP	三磷酸腺苷	HBeAb	乙型肝炎病毒 e 抗体	PBS	磷酸盐缓冲液
bFGF	碱性成纤维细胞转化生长因子	HBeAg	乙型肝炎病毒 e 抗原	PCR	聚合酶链反应
BMI	体质指数	HBsAb	乙型肝炎病毒表面抗体	PI3K	磷脂酰肌醇 3 激酶
BP	血压	HBsAg	乙型肝炎病毒表面抗原	PLT	血小板
BSA	牛血清白蛋白	HBV	乙型肝炎病毒	PT	凝血酶原时间
BUN	尿素氮	HCG	人绒毛膜促性腺激素	RBC	红细胞
BUN	血尿素氮	HCV	丙型肝炎病毒	RNA	核糖核酸
CCr	内生肌酐清除率	HDL-C	高密度脂蛋白胆固醇	ROS	活性氧
CCU	心脏监护病房	HE	苏木精-伊红染色	RT-PCR	反转录-聚合酶链反应
COX-2	环氧化酶-2	HGF	肝细胞生长因子	SABC 法	链霉抗生物素蛋白-生物素酶复合物法
Cr	肌酐	HIV	人类免疫缺陷病毒	SARS	严重急性呼吸综合征
CRP	C-反应蛋白	HRP	辣根过氧化物酶	SCr	血肌酐
CT	计算机 X 线断层照相技术	HSP	热休克蛋白	SO <sub>2</sub>	血氧饱和度
CV	变异系数	IC <sub>50</sub>	半数抑制浓度	SOD	超氧化物歧化酶
ddH <sub>2</sub> O	双蒸水	ICAM	细胞间黏附分子	SP 法	标记的链霉抗生物素蛋白-生物素法
DMSO	二甲基亚砷	ICU	重症监护病房	STAT3	信号转导和转录激活因子 3
DNA	脱氧核糖核酸	IFN	干扰素	Tbil	总胆红素
ECG	心电图	IL	白细胞介素	TC	总胆固醇
ECL	增强化学发光法	iNOS	诱导型一氧化氮合酶	TG	三酰甘油
ECM	细胞外基质	IPG	固相 pH 梯度	TGF	转化生长因子
EDTA	乙二胺四乙酸	JNK	氨基末端激酶	Th	辅助性 T 细胞
EEG	脑电图	LDL-C	低密度脂蛋白胆固醇	TLRs	Toll 样受体
EGF	表皮生长因子	LOH	杂合性缺失	TNF	肿瘤坏死因子
ELISA	酶联免疫吸附测定	LPS	内毒素/脂多糖	TT	凝血酶时间
eNOS	内皮型一氧化氮合酶	MAPK	丝裂原活化蛋白激酶	TUNEL	原位末端标记法
ERK	细胞外调节蛋白激酶	MDA	丙二醛	VEGF	血管内皮生长因子
ESR	红细胞沉降率	MMP	基质金属蛋白酶	VLDL-C	极低密度脂蛋白胆固醇
FBS	胎牛血清	MRI	磁共振成像	vWF	血管性血友病因子
FDA	美国食品药品监督管理局	MIT	四甲基偶氮唑盐微量酶反应	WBC	白细胞
FLTC	异硫氰酸荧光素	NADPH	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	WHO	世界卫生组织