

转录因子 POU3F2 特性及其在肿瘤发生发展中的研究进展

马东江, 邓成伍, 魏 成, 吕秉哲, 王 琛

兰州大学第二医院普通外科, 兰州 730000

通信作者: 王 琛, E-mail: chenwang@lzu.edu.cn

【摘要】近年来,随着 POU 家族相关基础研究的增多,发现 POU 结构域蛋白与细胞的发育、复制、生长和细胞周期阻滞以及分化密切相关,其中 POU3F2 不仅参与胚胎发育和中枢神经系统分化,还在恶性肿瘤细胞中广泛表达,并以不同的机制调节肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移能力,进而影响肿瘤患者预后。本文就转录因子 POU3F2 的结构特性,以及在常见恶性肿瘤中的作用和研究进展进行阐述,探讨 POU3F2 与肿瘤细胞干性、肿瘤神经内分泌分化、肿瘤侵袭转移及修复损伤等的关系,并分析 POU3F2 在恶性肿瘤中的表达调控方式及对预后的影响,为进一步研究其在肿瘤中的调节机制提供理论基础。

【关键词】POU3F2; 黑色素瘤; 前列腺癌; 神经内分泌肿瘤; 转录因子
【中图分类号】R730.2; R730.5 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1674-9081(2022)05-0858-06
DOI: 10.12290/xhyxzz.2022-0008

Characteristics of Transcription Factor POU3F2 and Its Research Progress
in Tumorigenesis and Development

MA Dongjiang, DENG Chengwu, WEI Cheng, LYU Bingzhe, WANG Chen

Department of General Surgery, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: WANG Chen, E-mail: chenwang@lzu.edu.cn

【Abstract】In recent years, with more and more basic research on the POU family, it has been found that POU domain proteins are related to cell development, replication, growth, and cell cycle blocking and differentiation. POU3F2 not only participates in embryonic development and differentiation of central neuroendocrine system, but also has wide expression in malignant tumors, and regulates the proliferation, invasion and metastasis of tumor cells in different ways to affect tumor development. Based on the structure of POU3F2, the review expounds the function and research status of POU3F2 in common malignant tumors, with the hope of further studying its mechanism and preventing diseases.

【Key words】POU3F2; melanoma; prostate cancer; neuroendocrine tumor; transcription factor
Funding: Science and Technology Major Special Collaboration Project of Gansu Province (19ZD2WA001)
Med J PUMCH, 2022,13(5):858-863

POU3F2 参与细胞发育过程的中间调节,同时还是肿瘤发生的生物学参与者,其是 POU 转录因子家族的一员,POU 家族在胚胎发育过程中发挥核心作用。转录因子 POU3F2 可结合下游特定的基因序列,

基金项目: 甘肃省科技重大专项计划 (19ZD2WA001)
引用本文: 马东江, 邓成伍, 魏成, 等. 转录因子 POU3F2 特性及其在肿瘤发生发展中的研究进展 [J]. 协和医学杂志, 2022, 13 (5): 858-863. doi: 10.12290/xhyxzz.2022-0008.

通过各种信号通路发挥指导效应，以影响肿瘤的发生发展。既往研究多关注 POU3F2 在恶性黑色素瘤 (malignant melanoma, MM) 中的异常表达及如何导致肿瘤表型变化，然而近几年研究发现，POU3F2 亦影响其他多种恶性肿瘤的生物学行为，如神经系统肿瘤、消化系统肿瘤和乳腺肿瘤等。目前，关于 POU3F2 在恶性肿瘤中的作用和相关研究进展尚无系统综述，因此探讨其参与肿瘤发生发展的机制及对预后的影响，对于肿瘤防治具有重要意义。本文基于 POU3F2 的结构和功能，围绕其在常见恶性肿瘤中的表达调控机制进行阐述，为进一步研究其在肿瘤中的作用提供理论基础，也为恶性肿瘤的靶向治疗提供相应理论依据。

1 POU 家族及 Brn2 结构特性

三种哺乳动物蛋白质 (Pit-1、Oct-1 和 Oct-2) 和秀丽隐杆线虫 Unc-86 基因产物中一段具有相似序列、长度约 150~160 个氨基酸长的区域被称为 POU 结构域，POU 结构域主要包含两个氨基酸区，分别为 POU 同源结构域和 POU 特定结构域，两个氨基酸区由一段小的不保守氨基酸序列连接^[1]。根据连接区的序列和 POU 同源结构域的氨基端主要碱性簇，POU 家族成员可分为 I~VI 6 类^[2]。其中 II、III 和 V 被称为八聚体结合因子 (亦称为 OCT 蛋白)，因其可与八聚体 DNA 基序 [共有序列 ATGC (A/T) AAT] 高度亲和，结合方式包括 POU 同源结构域 (与 5'端基序有关) 和 POU 特异结构域 (与 3'端基序有关) 分别与标准八聚体 DNA 序列结合 (图 1)，或 OCT 蛋白形成二聚体/高阶结构与 DNA 基序结合；而 I、IV 和 VI 由于与标准八聚体基序的亲合力不高，被称为非八聚体结合因子^[3]。

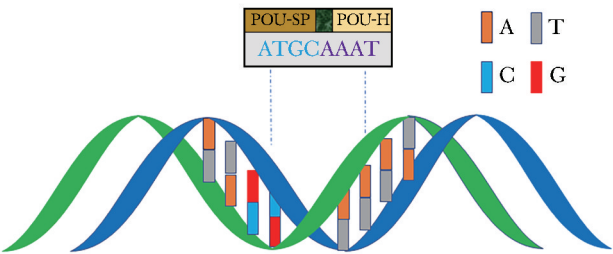


图 1 OCT 蛋白与八聚体 DNA 序列直接结合示意图

Brn2 属于 OCT 蛋白中的 III 类，由 POU3F2 基因编码，该基因定位于人类染色体 6q16，其编码的蛋白质以二聚体的形式结合相应的八聚体 DNA 基序指导基因表达，还可与 TATA 结合蛋白 (TATA binding

protein, TBP)、转录辅激活因子 p300、Sox-10 和 Pax-3 转录因子 (在黑色素细胞形成中起重要作用) 相互作用形成转录调节复合物。Brn2 对下丘脑和垂体的分化及调节发挥重要作用，其缺失可导致下丘脑的室旁核和视上核无法分化成熟的神经内分泌神经元^[4-6]。Nakai 等^[7]研究发现，Brn2 功能缺失的小鼠纯合子突变体在出生后 10 d 内死亡，杂合子小鼠下丘脑中加压素和催产素的表达水平是野生型小鼠的一半，表明 POU3F2 确实在下丘脑和垂体的发育分化中扮演重要角色。除调节神经系统的分化等功能外，POU3F2 还广泛参与调节多种恶性肿瘤的发生发展。

2 POU3F2 在恶性肿瘤发生发展中的作用

2.1 POU3F2 与肿瘤细胞干性

POU3F2 被认为在肿瘤发生过程中影响肿瘤细胞干性。胶质母细胞瘤 (glioblastomas, GBMs) 属于原发性中枢神经系统恶性肿瘤^[8]，肿瘤细胞干性增强对其侵袭能力发挥重要作用，研究发现 Brn2 作为 GBMs 干细胞相关转录因子，对于增强或维持 GBMs 细胞干性相当重要^[9]。Brn2 可与 SOX2、SALL2 和 OLIG2 构成核心神经发育转录因子 (transcription factors, TFs)，协同作用并激活干细胞样肿瘤增殖细胞 (tumor-propagating cells, TPCs) 的特异性调控元件，将分化的 GBMs 细胞重新编程为体内肿瘤增殖的干细胞样细胞^[10]。Fujikawa 等^[9]发现蛋白酪氨酸磷酸酶受体 Z 型 (protein tyrosine phosphatase receptor type Z, PTPRZ) 在维持 GBMs 细胞干性方面发挥重要作用，靶向 PTPRZ 可抑制 GBMs 细胞的干性和致瘤性，而编码 PTPRZ 的基因可能是 Brn2 的靶点之一，由此推断 Brn2 维持 GBMs 细胞干性的机制之一是作用于其靶点基因 PTPRZ。

POU3F2 还可增强 MM 的细胞干性。具体机制如下：转录因子 NFATc2 上调可诱导膜结合肿瘤坏死因子-α (membrane-bound tumor necrosis factor-α, mTNF-α) 表达，进而激活 c-myc-POU3F2 轴，促使 POU3F2 表达上调，从而抑制小眼症相关转录因子 (microphthalmia-associated transcription factor, MITF)，以促进 MM 细胞去分化 (干细胞标志物 CD271 上调为特征)^[11]。研究发现，敲除转录因子 YB-1 基因可降低乳腺癌细胞干性，YB-1 基因缺失的乳腺癌干细胞在体外和体内的致瘤能力均显著降低，而 4 个 (SOX2、Brn2、OCT-4 和 OLIG1) 或 5 个 (SOX2、SALL2、OCT-4、Brn2 和 Bmi-1) 转录因子的同时表达可恢复

YB-1 基因敲除导致的乳腺癌干细胞干性降低^[12]。

可以看出, POU3F2 与肿瘤细胞干性密切相关, 可通过不同机制增强肿瘤细胞干性, 但具体信号通路及相关机制有待进一步研究和探索, 这将有助于发现新的治疗靶点以优化恶性肿瘤的诊疗策略。

2.2 POU3F2 与肿瘤神经内分泌转化

POU3F2 还参与某些肿瘤的神经内分泌转化以增强肿瘤恶性程度。前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 主要发生于老年男性, 确诊时年龄大多为 60~70 岁^[13], 其发生依赖于雄激素受体 (androgen receptor, AR), 雄激素去除疗法虽可使雄激素水平降低, 但 AR 激活依然可导致去势抵抗型前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC) 的发生, 虽然恩扎卢胺等 AR 受体抑制剂疗法可抑制 AR 的激活, 但很快患者会出现耐药, 原因是癌细胞进一步发生了神经内分泌分化, 导致发生神经内分泌前列腺癌 (neuroendocrine prostate cancer, NEPC)^[14], 其为高抗 AR 受体抑制剂且为 CRPC 变体^[15]。Bhagirath 等^[16]研究发现, 经恩扎卢胺处理的 PCa 细胞外小泡释放 POU3F2 mRNA 和蛋白增加, 且 POU3F2 与 AR 的表达与活性呈负相关, 即 AR 可直接抑制 POU3F2 的释放^[14], AR 受体抑制剂的出现使癌细胞 POU3F2 表达和释放上调, 以致发生神经内分泌分化, 可认为 Brn2 是 NEPC 的神经内分泌驱动因子^[17]。随着对 POU3F2 研究的深入, 发现其通过驱动 PCa 发生神经内分泌转化, 是导致 AR 受体抑制剂疗法的主要因素之一, 对 POU3F2 的靶向抑制可能为治疗或预防前列腺肿瘤神经内分泌分化提供一种策略。

有学者认为小细胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC) 的神经内分泌特征可能是导致肿瘤恶性的原因之一^[18], SCLC 细胞系中 POU3F2 的表达参与其神经内分泌分化^[19]。Ishii 等^[20]研究发现, Brn2 对 SCLC 家族特异性转录因子 ASCL1 和 NeuroD1, 以及神经内分泌标记分子 (如神经细胞黏附分子 1、突触素和嗜铬粒蛋白 A) 的表达至关重要, 当 POU3F2 在 SCLC 细胞中被敲除时, 上述因子表达水平显著降低, 导致肿瘤细胞生长迟缓, 提示 Brn2 可能参与激活此类因子的转录从而影响 SCLC 的神经内分泌特性。此外, 研究发现甲状腺转录因子 (thyroid transcription factor 1, TTF1) 经常在 SCLC 中高水平表达, 随着 SCLC 细胞中的 POU3F2 被敲除, TTF1 表达显著下调, 原因是神经细胞谱系特异性转录因子 Brn2 可结合 TTF1 启动子并参与其在 SCLC 中的表达^[21]。由此可见, POU3F2 参与 SCLC 的神经内分泌分化以提高

癌细胞的恶性程度, 抑制 POU3F2 表达有望成为 SCLC 的潜在治疗靶点。

胰腺癌 (pancreatic cancer, PC) 患者往往就诊时疾病已发展至中晚期, 手术切除率低, 且易复发和转移^[22]。研究发现, POU3F2 可影响胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 的神经内分泌谱系的规范性。研究表明, 黏蛋白 1 C-末端亚单位 (mucin 1 C-terminal subunit, MUC1-C) 可与 MYC 形成复合物以驱动家族特异性转录因子 ASCL1、神经转录因子 Brn2 和干细胞转录因子 NOTCH1/2, 将干扰素信号转导和多能性与胰腺神经内分泌癌去分化整合在一起, 以决定 PDAC 神经内分泌谱系的规范性^[23]。POU3F2 可能成为具有神经内分泌谱系去分化 PDAC 的潜在治疗靶点, 但 POU3F2 如何影响 PDAC 的神经内分泌特性及作为 PC 潜在治疗靶标的前景仍需前瞻性研究进一步验证。

2.3 POU3F2 与肿瘤侵袭和转移

POU3F2 除影响肿瘤细胞干性和神经内分泌分化以增强肿瘤的侵袭性外, 还可通过其他机制或信号通路影响肿瘤细胞的侵袭和转移能力。POU3F2 可增强 MM 的侵袭能力, 抑癌基因 CDKN2A 双等位缺失可通过激活 POU3F2, 促进黑色素瘤的侵袭。研究表明, 人类黑色素瘤细胞中 CDKN2A 的编码产物 p16INK4A 蛋白的缺失允许转录因子 E2F1 直接结合 POU3F2 启动子以激活其转录, 继而导致人 MM 细胞系在小鼠体内的转移扩散^[24]。Fane 等^[25]研究发现, POU3F2 过表达可导致核因子 1B 表达增高, 而核因子 1B 直接增加癌基因 EZH2 的表达, 进而促进 MM 细胞体外高度侵袭和迁移。研究表明, 在人胃癌细胞中, POU3F2 高表达介导的 NADH 氧化酶上调可使细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 和丝氨酸/苏氨酸激酶 Akt 增强^[26], 从而促进肿瘤细胞侵袭和转移。Li 等^[27]通过生物信息学研究发现, Brn2 为浸润性乳腺癌的风险因子之一。研究证实, 整合素 $\alpha\beta 1$ 依赖的 Akt 信号通过诱导转录因子 Brn2 以增强三阴性乳腺癌 (triple negative breast cancer, TNBC) 的侵袭和转移特性^[28]。由此可见, POU3F2 在乳腺癌的发生发展中扮演重要角色, 但 Brn2 影响 TNBC 侵袭特性的机制尚需进一步研究探索。

POU3F2 以不同方式增强肿瘤细胞的侵袭能力, 但最新研究表明 Brn2 也可作为 MM 细胞的抑制因子发挥作用。Hamm 等^[29]研究发现, 在人皮肤 MM 细胞中, POU3F2 单等位基因的经常缺失导致 10 号染色体上缺失的磷酸酶和张力蛋白同源物 (phosphatase

and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN) 的杂合型缺失 (Brn2 表达载体共转染后可促进 PTEN 转录激活), 以致 PI3K 信号转导增强 (PTEN 为 PI3K-AKT 通路抑制剂), 进而诱导 MM 细胞的侵袭和转移; 反之, Brn2 二倍体时 MM 细胞增长显著降低, 可能原因与 POU3F2 缺失进而降低 PTEN 水平促进增殖的 MM 细胞在早期阶段存活有关, 具体机制有待进一步研究加以验证。随着对 POU3F2 与恶性肿瘤发生发展机制的进一步研究, 其可能成为肿瘤治疗的新靶点, 将为临床诊疗提供更多选择。

2.4 POU3F2 与肿瘤损伤修复

Brn2 在 MM 细胞的损伤修复中发挥重要作用。Herbert 等^[30]研究发现, 置于环境高度损伤中的 MM 细胞存在细胞特异性生存机制, 其原因为 Brn2 与 DNA 修复酶直接结合, 进而快速结合 DNA 损伤位点促进 DNA 损伤因子 Ku80 的募集, 以重新编程 DNA 损伤修复; Brn2 还可抑制凋亡相关基因表达程序, 且有助于产生高突变负荷的 MM 细胞, 表明其在 MM 细胞的损伤修复中扮演重要角色。

3 POU3F2 在恶性肿瘤的表达调控

POU3F2 在不同肿瘤细胞中的表达受到不同方式的调控。Cui 等^[31]研究发现, 在 GBMs 细胞中, 过表达的 miR-146a 可靶向结合 POU3F2, 并抑制其表达, 从而降低 GBMs 的细胞干性, 即 miR-146a-POU3F2 通路可抑制 GBMs 的肿瘤干细胞功能, 从而影响 GBMs 肿瘤组织的侵袭性及耐药性。作为 MM 的一种新型肿瘤抑制因子, miR-107 过表达可结合其下游靶点 POU3F2 并抑制其表达, 进而降低 MM 细胞的增殖、迁移和侵袭^[32]; 在 MM 细胞中, 两种信号通路可参与调节 POU3F2 的表达, 分别为 MM 相关丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 信号通路和 Wnt/ β -联蛋白信号通路, 活化 BRAF 下游的 MAPK 信号通路是 POU3F2 表达的关键调节因子, MAPK 信号通路包括 RAS-RAF-MEK-ERK 级联^[33], 其还可通过调控 Pax3 以调节 POU3F2 的表达, 但 MAPK 信号通路如何调节 Pax3 蛋白水平尚需研究进一步验证; 此外, PI3K/AKT-Pax3 轴亦参与调节部分 MM 细胞 POU3F2 的表达^[34]。

研究发现, 在胃癌细胞中辣椒素可通过抑制转录因子 Brn2 表达, 从而下调肿瘤相关 NADH 氧化酶以抑制肿瘤侵袭性表型^[26]。Chen 等^[35]发现在结直肠癌细胞中, 化疗药物奥沙利铂可增强活性氧 ROS 的

生成和 p53 的转录激活, 二者协同作用下调 POU3F2 (主要通过 ROS-P53-POU3F2 轴), 从而抑制 NADH 氧化酶的表达, 促进癌细胞凋亡。上述研究提示, POU3F2 是奥沙利铂治疗结直肠癌机制的关键基因之一, 但 POU3F2 在结直肠癌中的作用机制仍需进一步研究探索。随着更多相关基础研究的开展, 相信 POU3F2 与结直肠癌发生发展及预后的关系将更加清晰明确。

POU3F2 在肝癌细胞中的表达也受到相应调节。有学者发现, LncRNA 中脑细胞质 RNA 1 (LncRNA Brain Cytoplasmic RNA 1, BCYRN1) 可直接作用于其靶基因 miR-490-3P 并抑制其表达, 进而使 Brn2 表达增高 (BCYRN1、miR490-3p 和 POU3F2 形成一种 ceRNA 机制), 促进肝癌细胞增殖、克隆形成、侵袭和迁移能力增强^[36]。Fan 等^[37]研究发现, 环状 RNA circ_0031242 可结合下游效应器 miR-924 并抑制其表达, POU3F2 是 miR-924 的直接靶点, 沉默 circ_0031242 可减少其与 miR-924 结合, 导致 miR-924 过表达以下调 POU3F2, 从而降低顺铂的耐药, 促进肝癌细胞凋亡。可以看出, POU3F2 的上调和下调明显影响肝癌细胞的增殖和凋亡, 表明其在肝癌的发生发展中起关键调节作用, 可为肝癌的靶向治疗提供研究方向。

4 POU3F2 与肿瘤患者预后

POU3F2 不仅在肿瘤组织中异常表达, 且与肿瘤患者预后密切相关。Ding 等^[36]依据 TCGA (the cancer genome atlas) 数据库比较肝癌患者与正常人的 POU3F2 表达情况, 相较于正常人 ($n=50$), POU3F2 在肝癌患者 ($n=375$) 中呈高表达, 采用 Kaplan-Meier 法对其中 370 例临床资料相对完整的肝癌患者进行生存分析, 发现 POU3F2 高表达者预后较差。然而, 与 Brn2 作为促癌因子相反的是, 有学者也通过 TCGA 数据库检索了人皮肤 MM 转移瘤 (IV 期) 患者 POU3F2 的拷贝数, 发现一半以上显示其单等位基因缺失, 生存分析结果表明 POU3F2 缺失或低表达与患者的低生存率和不良预后相关^[29], 表明 POU3F2 也可作为抑癌基因影响肿瘤患者的生存和预后。

5 小结与展望

综上所述, 转录因子 POU3F2 不仅在胚胎发育过程、中枢神经系统的分化调节中广泛表达并参与调

节,还在许多恶性肿瘤细胞中广泛表达。POU3F2 在 GBMs、MM、NEPC 等恶性肿瘤中通过不同途径促进肿瘤的发生发展,调控其生物学行为。转录因子 Brn2 参与调节 GBMs、MM 及胰腺神经内分泌瘤的细胞干性,与肿瘤发展中的增殖、迁移、侵袭能力和耐药性密切相关;参与 PCa、SCLC 及 PDAC 等的神经内分泌转化,与癌细胞损伤修复密切相关。虽然 POU3F2 在许多恶性肿瘤中广泛参与调节,但相关基础研究仍较少,对其具体作用机制及相关信号通路的认识尚不清楚,仍需更多基础研究深入探索。

POU3F2 与许多肿瘤的生物学行为及预后相关,期待未来研发 POU3F2 相关靶向药物,调节肿瘤细胞的生物学行为,如降低肿瘤细胞干性、抑制肿瘤神经内分泌转化和细胞损伤等,以改善肿瘤患者的预后。

作者贡献: 马东江负责论文选题、文献检索、论文构思及撰写;邓成伍、魏成、吕秉哲负责文献查阅;王琛负责论文修订。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Herr W, Sturm RA, Clerc RG, et al. The POU domain; a large conserved region in the mammalian pit-1, oct-1, oct-2, and *Caenorhabditis elegans* unc-86 gene products [J]. *Genes Dev*, 1988, 2: 1513-1516.
- [2] Wegner M, Drolet DW, Rosenfeld MG. POU-domain proteins: structure and function of developmental regulators [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 1993, 5: 488-498.
- [3] Tantin D. Oct transcription factors in development and stem cells: insights and mechanisms [J]. *Development*, 2013, 140: 2857-2866.
- [4] Smit DJ, Smith AG, Parsons PG, et al. Domains of Brn-2 that mediate homodimerization and interaction with general and melanocytic transcription factors [J]. *Eur J Biochem*, 2000, 267: 6413-6422.
- [5] Schonemann MD, Ryan AK, McEvilly RJ, et al. Development and survival of the endocrine hypothalamus and posterior pituitary gland requires the neuronal POU domain factor Brn-2 [J]. *Genes Dev*, 1995, 9: 3122-3135.
- [6] Atanasoski S, Toldo SS, Malipiero U, et al. Isolation of the human genomic brain-2/N-Oct 3 gene (POUF3) and assignment to chromosome 6q16 [J]. *Genomics*, 1995, 26: 272-280.
- [7] Nakai S, Kawano H, Yodate T, et al. The POU domain transcription factor Brn-2 is required for the determination of specific neuronal lineages in the hypothalamus of the mouse [J]. *Genes Dev*, 1995, 9: 3109-3121.
- [8] Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary [J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131: 803-820.
- [9] Fujikawa A, Sugawara H, Tanaka T, et al. Targeting PT-PRZ inhibits stem cell-like properties and tumorigenicity in glioblastoma cells [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 5609.
- [10] Suvà ML, Rheinbay E, Gillespie SM, et al. Reconstructing and reprogramming the tumor-propagating potential of glioblastoma stem-like cells [J]. *Cell*, 2014, 157: 580-594.
- [11] Perotti V, Baldassari P, Molla A, et al. NFATc2 is an intrinsic regulator of melanoma dedifferentiation [J]. *Oncogene*, 2016, 35: 2862-2872.
- [12] Yang F, Cui P, Lu Y, et al. Requirement of the transcription factor YB-1 for maintaining the stemness of cancer stem cells and reverting differentiated cancer cells into cancer stem cells [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10: 233.
- [13] Perdana NR, Mochtar CA, Umbas R, et al. The Risk Factors of Prostate Cancer and Its Prevention: A Literature Review [J]. *Acta Med Indones*, 2016, 48: 228-238.
- [14] Bishop JL, Thaper D, Vahid S, et al. The Master Neural Transcription Factor BRN2 Is an Androgen Receptor-Suppressed Driver of Neuroendocrine Differentiation in Prostate Cancer [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7: 54-71.
- [15] Beltran H, Tomlins S, Aparicio A, et al. Aggressive variants of castration-resistant prostate cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20: 2846-2850.
- [16] Bhagirath D, Yang TL, Tabatabai ZL, et al. BRN4 Is a Novel Driver of Neuroendocrine Differentiation in Castration-Resistant Prostate Cancer and Is Selectively Released in Extracellular Vesicles with BRN2 [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25: 6532-6545.
- [17] Fenner A. Prostate cancer: BRN2 is a neuroendocrine driver [J]. *Nat Rev Urol*, 2017, 14: 10.
- [18] Bhattacharjee A, Richards WG, Staunton J, et al. Classification of human lung carcinomas by mRNA expression profiling reveals distinct adenocarcinoma subclasses [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98: 13790-13795.
- [19] Ishii J, Sato H, Yazawa T, et al. Class III/IV POU transcription factors expressed in small cell lung cancer cells are involved in proneural/neuroendocrine differentiation [J]. *Pathol Int*, 2014, 64: 415-422.
- [20] Ishii J, Sato H, Sakaeda M, et al. POU domain transcription factor BRN2 is crucial for expression of ASCL1, NDI and neuroendocrine marker molecules and cell growth in small cell lung

- cancer [J]. *Pathol Int*, 2013, 63: 158-168.
- [21] Sakaeda M, Sato H, Ishii J, et al. Neural lineage-specific homeoprotein BRN2 is directly involved in TTF1 expression in small-cell lung cancer [J]. *Lab Invest*, 2013, 93: 408-421.
- [22] He Y, Peng X, Zheng L, et al. Asiaticoside inhibits epithelial-mesenchymal transition and stem cell-like properties of pancreatic cancer PANC-1 cells by blocking the activation of p65 and p38MAPK [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2021, 12: 196-206.
- [23] Luan Z, Morimoto Y, Fushimi A, et al. MUC1-C Dictates Neuroendocrine Lineage Specification in Pancreatic Ductal Adenocarcinomas [J]. *Carcinogenesis*, 2022, 43: 67-76.
- [24] Zeng H, Jorapur A, Shain AH, et al. Bi-allelic Loss of CDKN2A Initiates Melanoma Invasion via BRN2 Activation [J]. *Cancer Cell*, 2018, 34: 56-68. e9.
- [25] Fane ME, Chhabra Y, Hollingsworth D, et al. NFIB Mediates BRN2 Driven Melanoma Cell Migration and Invasion Through Regulation of EZH2 and MITF [J]. *EBioMedicine*, 2017, 16: 63-75.
- [26] Chen HY, Lee YH, Chen HY, et al. Capsaicin Inhibited Aggressive Phenotypes through Downregulation of Tumor-Associated NADH Oxidase (tNOX) by POU Domain Transcription Factor POU3F2 [J]. *Molecules*, 2016, 21: 733.
- [27] Li H, Gao C, Zhuang J, et al. An mRNA characterization model predicting survival in patients with invasive breast cancer based on The Cancer Genome Atlas database [J]. *Cancer Biomark*, 2021, 30: 417-428.
- [28] Miskin RP, Warren J, Ndoe A, et al. Integrin $\alpha 3 \beta 1$ Promotes Invasive and Metastatic Properties of Breast Cancer Cells through Induction of the Brn-2 Transcription Factor [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13: 480.
- [29] Hamm M, Sohler P, Petit V, et al. BRN2 is a non-canonical melanoma tumor-suppressor [J]. *Nat Commun*, 2021, 12: 3707.
- [30] Herbert K, Binet R, Lambert JP, et al. BRN2 suppresses apoptosis, reprograms DNA damage repair, and is associated with a high somatic mutation burden in melanoma [J]. *Genes Dev*, 2019, 33: 310-332.
- [31] Cui T, Bell EH, McElroy J, et al. A Novel miR-146a-POU3F2/SMARCA5 Pathway Regulates Stemness and Therapeutic Response in Glioblastoma [J]. *Mol Cancer Res*, 2021, 19: 48-60.
- [32] Zhao G, Wei Z, Guo Y. MicroRNA-107 is a novel tumor suppressor targeting POU3F2 in melanoma [J]. *Biol Res*, 2020, 53: 11.
- [33] Goodall J, Wellbrock C, Dexter TJ, et al. The Brn-2 transcription factor links activated BRAF to melanoma proliferation [J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24: 2923-2931.
- [34] Bonvin E, Falletta P, Shaw H, et al. A phosphatidylinositol 3-kinase-Pax3 axis regulates Brn-2 expression in melanoma [J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32: 4674-4683.
- [35] Chen HY, Islam A, Yuan TM, et al. Regulation of tNOX expression through the ROS-p53-POU3F2 axis contributes to cellular responses against oxaliplatin in human colon cancer cells [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37: 161.
- [36] Ding S, Jin Y, Hao Q, et al. LncRNA BCYRN1/miR-490-3p/POU3F2, served as a ceRNA network, is connected with worse survival rate of hepatocellular carcinoma patients and promotes tumor cell growth and metastasis [J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 6.
- [37] Fan W, Chen L, Wu X, et al. Circ_0031242 Silencing Mitigates the Progression and Drug Resistance in DDP-Resistant Hepatoma Cells by the miR-924/POU3F2 Axis [J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 743-755.

(收稿: 2022-01-05 录用: 2022-02-21 在线: 2022-08-15)

(本文编辑: 李玉乐)