

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2021.06.011

## SALL4在肿瘤发生发展中的作用及诊疗意义

### The role of SALL4 in tumorigenesis, development and its significance in diagnosis and therapy

段会芹 综述; 张彩 审阅(山东大学 药学院免疫药物学研究所, 山东 济南 250012)

**[摘要]** 人类婆罗双树样基因4(spalt-like transcription factor 4, SALL4)是一种新发现的癌胚基因,也是维持胚胎干细胞自我更新和多向分化潜能的锌指蛋白转录因子。SALL4基因的表达随发育成熟的过程逐渐下调甚至在大多数正常的成体组织中不表达。然而,近年来的研究表明,SALL4在多种肿瘤包括实体肿瘤和血液系统肿瘤中异常高表达,且SALL4表达水平与肿瘤发生发展及肿瘤患者的不良预后、生存期相关,因而成为肿瘤预测的生物学标志。由于SALL4表达模式的特异性及其在肿瘤发生发展中的作用使其成为肿瘤治疗的潜在靶点。本文就SALL4在肿瘤发生发展中的作用、调控肿瘤发生发展的机制及SALL4在疾病诊疗中的意义等方面作一综述。

**[关键词]** 人类婆罗双树样基因4(SALL4);肿瘤发生;肿瘤发展;治疗靶点

**[中图分类号]** R730.54; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)06-0624-05

人类婆罗双树样基因4(spalt-like transcription factor 4, SALL4)是维持胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESCs)自我更新和多向分化潜能的关键调控因子,在维持胚胎发育、促进器官形成过程中发挥关键作用<sup>[1-4]</sup>。SALL4表达随组织发育成熟而逐渐减少,甚至在大多数人正常的成体组织中不表达<sup>[5-6]</sup>。然而在多种肿瘤包括实体肿瘤以及血液系统肿瘤中,SALL4会异常激活,重新再表达,且SALL4表达水平与肿瘤进展以及肿瘤患者预后相关<sup>[2,6-8]</sup>。在肿瘤的发生发展中,SALL4主要通过基因转录、表观遗传修饰介导肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭、迁移及化疗耐药等肿瘤生物学行为<sup>[6,8-9]</sup>。SALL4基因特异性表达模式及其调控肿瘤发生发展的作用使其成为肿瘤潜在的治疗靶点<sup>[2,10]</sup>。本文主要从SALL4在肿瘤发生发展中的作用、调控肿瘤发生发展的机制及SALL4在疾病诊疗中的意义这三个方面进行综述,旨在为寻找新的肿瘤诊断标志物和治疗靶点提供参考依据。

#### 1 SALL4的生物学特性

##### 1.1 SALL4基因与蛋白结构

SALL基因是果蝇Spalt基因的同源异型基因,最初由果蝇Spalt基因的DNA同源序列克隆得到<sup>[11]</sup>。SALL4是SALL家族(SALL1、SALL2、SALL3、SALL4)成员之一,人SALL4基因位于20号染色体q13上,由四个外显子(Exon1、Exon2、Exon3、Exon4)组成<sup>[6,12]</sup>。SALL4是维持胚胎发育的关键基因,在维持人类和小鼠器官发育方面发挥重要作用。早期研究<sup>[13-14]</sup>报道,SALL4通过激活WNT/ $\beta$ -catenin信号通

路维持神经胚层祖细胞的稳定与分化,SALL4纯合敲除小鼠在胚胎早期阶段会死亡,而人类SALL4基因的突变会导致常染色体显性遗传疾病Okhiro/Duane-radial ray syndrome和家族性IVIC综合征的发生,最终导致多个器官功能障碍。近期基因型与表型的相关性研究发现,SALL4突变类型可能会影响SALL4的活性,从而导致其表型的改变<sup>[15]</sup>。

SALL4基因编码的蛋白是一组含有多个锌指结构的蛋白转录因子,主要由N末端的C2HC型和7个C2H2型锌指结构域组成<sup>[16]</sup>。SALL4蛋白由于其外显子Exon2内部剪接方式的不同使其具有SALL4A和SALL4B两个亚型。SALL4A蛋白有8个锌指结构,其中7个C2H2型,1个C2HC型,编码1053个氨基酸;而SALL4B蛋白有3个锌指结构,其中2个C2H2型,编码617个氨基酸(缺少386-822号)<sup>[6-8]</sup>。此外,其蛋白结构还富含谷氨酰胺Q区域,该区域主要负责调动SALL家族蛋白成员(SALL1-SALL4)之间的相互作用。SALL4蛋白是一种核蛋白,主要定位于细胞核内<sup>[6-8]</sup>。

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No. 81771686, No.91842305),山东省重点研发计划(重大科技创新工程)资助项目(No. 2019JZZY021013)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81771686, No. 91842305), and Shandong Province Key R&D Plan (Major Science and Technology Innovation Project)(No.2019JZZY021013)

**[作者简介]** 段会芹(1993—),女,硕士生,主要从事肿瘤免疫治疗的相关研究,E-mail:1543885285@qq.com

**[通信作者]** 张彩(ZHANG Cai, corresponding author),博士,教授,博士生导师,主要从事肿瘤免疫学和肝脏免疫学研究,E-mail:caizhangsd@sdu.edu.cn

## 1.2 SALL4在组织中的表达情况

SALL4基因在小鼠胚胎时期高表达,但随着小鼠发育成熟,SALL4表达逐渐减少,至成年期仅在生殖细胞(睾丸和卵巢)中表达<sup>[17]</sup>。人类中,除生殖细胞与造血干细胞/造血祖细胞(hematopoietic stem/progenitor cells, HSCs/HPCs)外,大部分正常的成体组织中均检测不到SALL4基因的表达,然而在多种实体瘤与血液系统肿瘤中,SALL4基因重新表达<sup>[2,18-19]</sup>。在正常的造血系统中,SALL4主要在HSCs/HPCs中表达,但随谱系分化后SALL4基因迅速被沉默<sup>[20-21]</sup>。

## 1.3 SALL4在干细胞中的作用

SALL4在维持胚胎干细胞自我更新和多项分化潜能方面发挥关键作用。SALL4通过激活关键干性调控因子Oct4、Nanog、Sox2、C-Myc的表达,形成“SALL4/Oct4/Nanog”转录调控网络来维持胚胎干细胞的自我更新,其中SALL4在整个调控网络中占主导地位<sup>[22]</sup>。有研究<sup>[23-24]</sup>发现,经典Wnt信号通路的激活可维持人和小鼠胚胎干细胞的自我更新,SALL4主要通过特异性识别且结合 $\beta$ -catenin,激活Wnt信号通路,进一步调控其下游靶基因的表达促使干细胞自我更新。

## 2 SALL4在肿瘤发生发展中的作用及调控机制

近年来,越来越多的研究发现,SALL4在多种肿瘤的发生发展进程中发挥着重要作用,其主要通过基因转录、表观遗传修饰等机制调控其靶基因的表达,从而介导肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭、迁移及化疗耐药等肿瘤生物学行为。

### 2.1 SALL4与基因转录

2.1.1 SALL4与肿瘤细胞的增殖、凋亡 癌胚基因SALL4是胚胎干细胞增殖、凋亡过程中的关键调控因子,其主要通过调控细胞凋亡过程中抗凋亡或促凋亡基因的表达来维持细胞存活与凋亡<sup>[25-26]</sup>。在白血病研究<sup>[27]</sup>中发现,SALL4可特异性结合HOXA9,下调SALL4表达可导致HOXA9表达减少,诱导白血病细胞的凋亡。此外发现SALL4可与组蛋白甲基转移酶(MLL)相互作用,且与组蛋白甲基转移酶共同占据HOXA9启动子区域,提示SALL4/MLL通路可能调控HOXA9的表达,是维持白血病细胞存活的关键。在胶质瘤的研究<sup>[28]</sup>中发现,通过siRNA-SALL4沉默SALL4表达后,其下游靶基因PTEN表达上调,进一步抑制PI3K/AKT通路的激活,从而抑制胶质瘤细胞的生长。肿瘤细胞即使在有氧条件下仍选择糖酵解方式来满足细胞增殖所需的ATP<sup>[29-31]</sup>。尽管多数肿瘤细胞在有氧条件下依赖于糖酵解,然而

SALL4表达的肿瘤细胞却依赖于线粒体氧化磷酸化。肿瘤细胞中SALL4基因表达下调后,可导致氧化磷酸化相关基因(ATP5D、ATP5E、ATP5G2、NDUFA3)表达的下调和线粒体耗氧量的降低,进而降低肝癌细胞的存活<sup>[32]</sup>。

2.1.2 SALL4与肿瘤细胞的侵袭、迁移 在早期胃癌研究中,通过染色质免疫共沉淀技术发现,SALL4通过上调TGF- $\beta$ 1基因的表达,激活TGF- $\beta$ /SMAD信号通路,诱导胃癌细胞的上皮细胞向间充质细胞转换从而促使胃癌的转移,同时也发现,下调TGF- $\beta$ 1表达可逆转SALL4介导的胃癌细胞的侵袭和迁移<sup>[9]</sup>。近期在胃癌研究<sup>[19]</sup>中发现,SALL4通过上调HK-2的表达并诱导胃癌细胞的糖酵解过程,从而促进胃癌的侵袭和迁移。近期在肺癌研究<sup>[4]</sup>中发现,沉默SALL4表达后可降低肺癌细胞的迁移和侵袭能力。近期在胰腺癌研究<sup>[33]</sup>中发现,SALL4主要通过FoxM1/PrxIII轴调节胰腺癌的增殖、迁移,SALL4可能通过诱导胰腺癌的上皮细胞向间充质细胞转换过程并促进ROS的丢失,从而促进胰腺癌的转移。

2.1.3 SALL4与肿瘤细胞的耐药 近年来发现,SALL4介导多种肿瘤的化疗耐药,其潜在的耐药机制需要进一步探讨。SALL4可招募泛素E3连接酶CUL4B到异染色质蛋白HP1 $\alpha$ ,引起HP1 $\alpha$ 泛素化、降解及染色质开放,进一步促进糖酵解,从而诱导其化疗耐药<sup>[34]</sup>。此外,在研究子宫内膜癌时<sup>[35]</sup>发现,上调SALL4表达会影响到癌细胞对化疗药物卡铂的敏感性,促进化疗耐药,其耐药机制主要是SALL4与其下游靶基因c-Myc特异性结合,直接激活c-Myc的转录,从而调控ATP结合盒转运蛋白1(ABCB1)的表达来诱导抗肿瘤药物的化疗耐药。

### 2.2 SALL4与表观遗传修饰

调控基因表达的机制是多层次的,其中表观遗传修饰起主要作用。表观遗传修饰是指在其基因核苷酸序列不改变的前提下,导致基因的可遗传沉默<sup>[36]</sup>。SALL4作为一种核蛋白转录因子,主要通过两个方面调控其靶基因的转录。

2.2.1 SALL4作为转录抑制因子 作为转录抑制因子可促进多种肿瘤的发生发展。SALL4主要与多种表观遗传因子DNA甲基转移酶(DNA methyltransferases, DNMTs)、核小体重构和去乙酰化酶(nucleosome remodeling and deacetylase, NuRD)复合物、多梳蛋白复合体(polycomb repressive complex, PRC)和组蛋白去甲基化酶(histone lysine-specific demethylase 1, LSD1)相互作用,通过调控其下游靶基因表达发挥转录抑制因子的功能<sup>[8,20,37]</sup>。有研究<sup>[20,22]</sup>发现,SALL4可招募核小体重构和NuRD复

合物至其下游靶基因PTEN的启动子区域,抑制抑癌基因PTEN的转录。

**2.2.2 SALL4作为转录激活因子** 作为转录激活因子可促进多种肿瘤的发生发展进程。SALL4可招募组蛋白甲基转移酶(mixed-lineage leukemia, MLL)或 $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)至其靶基因的启动子区域,通过上调其靶基因的表达发挥转录激活因子的功能<sup>[6,8]</sup>。人类急性髓系白血病(AML)中,SALL4可招募表观遗传因子组蛋白甲基转移酶(MLL)至其靶基因HOXA9启动子区域,上调HOXA9表达,从而促进白血病发生发展进程<sup>[20,38]</sup>。在人绒毛膜癌研究<sup>[39]</sup>中发现,SALL4主要结合 $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin),激活WNT/ $\beta$ -catenin信号通路,促进 $\beta$ -catenin在细胞核中的转运,进一步调控c-Myc表达促进肿瘤细胞的增殖。同时,在人宫颈癌研究<sup>[18]</sup>中也发现,SALL4作为转录激活因子可特异性识别并结合CTTNB1,加速胞质中的 $\beta$ -连环蛋白转运至细胞核中,上调其下游靶基因c-myc和cyclinD1的表达,激活Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路从而促进宫颈癌细胞的增殖及肿瘤的形成。

### 3 SALL4作为肿瘤预测的生物学标志和肿瘤治疗的潜在靶点

SALL4基因的特异性表达模式、调控肿瘤的多种生物学效应以及与不良预后的关系使其成为特异性诊断肿瘤及靶向肿瘤治疗的潜在靶点。

#### 3.1 SALL4作为肿瘤预测的生物学标志

SALL4在多种肿瘤中异常高表达,且表达水平与肿瘤发展进程、患者生存期及不良预后等具有一定的相关性<sup>[40]</sup>。在转移性生殖细胞瘤的研究<sup>[41]</sup>中,研究者采用免疫组化技术检测睾丸、卵巢及性腺外等多个部位的转移性生殖细胞瘤中SALL4表达情况,结果发现,除罕见的转移性非生殖细胞肿瘤中SALL4染色较弱外,转移性生殖细胞瘤中SALL4染色均呈强阳性,提示SALL4可作为一种新的敏感性和特异性的转移性生殖细胞瘤标志物,尤其适用于转移性卵癌囊肿瘤的诊断。肺癌研究<sup>[42]</sup>中发现,肺癌患者中SALL4表达水平与肺癌复发呈正相关,在肺癌患者化疗前检测其SALL4的表达水平可预测肺癌患者化疗后的复发情况。结肠癌患者外周血及血清中SALL4 mRNA的表达水平与肿瘤的临床病理特征显著相关,SALL4可作为早期结肠癌筛查、诊断及预后的生物标志物<sup>[40]</sup>。此外,研究HBV<sup>+</sup>肝癌患者时发现,SALL4表达与miR-200c表达成反比,SALL4表达较低、miR-200c表达较高的肝癌患者中其生存期更长,因此miR-200c和SALL4可作为预测HBV<sup>+</sup>肝癌患者不良预后的生物学标志<sup>[43]</sup>。

#### 3.2 SALL4作为肿瘤治疗的潜在靶点

下调SALL4表达后可激活PI3K/Akt通路且降低磷酸化蛋白p-Akt和p-GSK-3 $\beta$ 及VEGFA的表达水平,从而抑制透明细胞性肾细胞癌肿瘤的生长、转移及血管生成等肿瘤生物学行为,使SALL4有望成为治疗肿瘤的潜在靶点<sup>[44]</sup>。乳腺癌的诊断缺乏特异性的靶标分子,研究者采用qPCR技术检测乳腺癌患者的癌组织及配对癌旁组织中SALL4 mRNA表达水平,结果发现与配对的癌旁组织相比,86.1%(31/36)的标本中SALL4 mRNA表达水平升高,通过RNAi技术下调乳腺癌细胞中SALL4的表达可明显抑制乳腺癌细胞MCF7的增殖,诱导其细胞周期阻滞在G1期。以上结果提示,SALL4 mRNA有望成为乳腺癌预测、诊断及治疗的潜在靶点<sup>[45]</sup>。

早期研究<sup>[5,7]</sup>发现,SALL4主要通过招募HDAC/NuRD复合物至其下游靶基因PTEN的启动子区域来抑制其下游靶基因的表达进而促进白血病及肝癌的发生发展。SALL4属于不可成药的靶标,研究者们另辟新径,设计出一种可与SALL4竞争结合NuRD特异性结合位点的多肽,从而阻断NuRD介导的SALL4转录抑制功能,且这种多肽能逆转其对抑癌基因PTEN的抑制来达到治疗效果。体外研究<sup>[5,46-47]</sup>发现,该多肽治疗SALL4高表达的白血病及肝癌时,可诱导其肿瘤细胞凋亡和抑制肿瘤细胞的侵袭转移。为了进一步验证该肽体内的治疗效果,建立小鼠肝癌皮下肿瘤模型,结果发现与对照组相比,治疗组小鼠的肿瘤体积明显缩小、肿瘤重量显著降低,进一步证实该肽具有明显的抗肿瘤效果。此外,研究者用肝癌化疗耐药细胞系PLC8024建立肝癌化疗耐药模型,与对照组相比,索拉非尼治疗组小鼠的肿瘤体积明显增大,肽单独治疗组小鼠的肿瘤体积明显缩小,而索拉非尼与SALL4多肽联合治疗小鼠肿瘤生长速度较慢、体积较小,提示该肽具有更强的抗肿瘤活性。由此可见,该多肽单独治疗或作为联合化疗药治疗的一部分可能对肝癌患者(包括对索拉非尼无效的患者)具有治疗作用<sup>[46]</sup>。由此可见,靶向阻断SALL4与其表观遗传因子相互作用的方法为靶向治疗高表达SALL4的实体瘤及血液系统肿瘤提供了新的治疗方向。

近期通过高通量平台筛选、鉴定出4种氧化磷酸化抑制剂,可选择性降低高表达SALL4的肝癌细胞存活率,尤其是ATP合酶抑制剂寡霉素,可选择性靶向SALL4高表达的肝癌细胞系。在动物实验中,给小鼠注射寡霉素或索拉非尼,观察其对肿瘤生长的影响,结果显示,与索拉非尼组相比,寡霉素组SALL4高表达的肝癌细胞系移植肿瘤的生长明显减

缓,且对小鼠无毒性。高表达SALL4的肿瘤细胞对低剂量的氧化磷酸化抑制剂更敏感,提示氧化磷酸化抑制剂可用于治疗高表达SALL4的肿瘤患者<sup>[32,48]</sup>。

#### 4 结 语

SALL4基因的特异性表达模式及其在肿瘤发生发展中的作用使其成为一个潜在的治疗靶点。近年来越来越多的研究发现,SALL4主要通过基因转录和表观遗传等机制调控其靶基因的转录和表达,进而介导肿瘤的增殖、凋亡、侵袭、迁移、化疗耐药等生物学行为,从而调控肿瘤的发生发展。靶向SALL4治疗白血病及肝癌时,多以靶向阻断SALL4与其表观遗传因子相互作用的多肽为主,该肽可与SALL4竞争性结合其表观遗传因子复合物,介导SALL4的转录抑制功能,进而逆转SALL4对其下游靶基因PTEN的表达,然而其靶向SALL4在多种肿瘤中的治疗效果以及临床作用仍值得进一步探讨。另外,SALL4调控肿瘤的发生发展机制尚未完全阐明,仍需进一步研究。目前关于SALL4在免疫逃逸、免疫耗竭、肿瘤代谢方面的作用研究较少,有待进一步探究。

#### [参 考 文 献]

- [1] MISAWA K, MISAWA Y, MIMA M, et al. Overexpression of Sal-like protein 4 in head and neck cancer: epigenetic effects and clinical correlations[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2020, 43(4): 631-641. DOI:10.1007/s13402-020-00509-5.
- [2] KONG N R, BASSAL M A, TAN H K, et al. Zinc finger protein SALL4 functions through an AT-rich motif to regulate gene expression [J]. *Cell Rep*, 2021, 34(1): 108574. DOI:10.1016/j.celrep.2020.108574.
- [3] CHEN L P, ZHANG N N, REN X Q, et al. miR-103/miR-195/miR-15b Regulate SALL4 and inhibit proliferation and migration in glioma[J]. *Molecules*, 2018, 23(11): 2938. DOI: 10.3390/molecules23112938.
- [4] LI J P, ZHANG Y, TAO X L, et al. Knockdown of SALL4 inhibits the proliferation, migration, and invasion of human lung cancer cells in vivo and in vitro[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(24): 1678. DOI:10.21037/atm-20-7939.
- [5] GAO C, DIMITROV T, YONG K J, et al. Targeting transcription factor SALL4 in acute myeloid leukemia by interrupting its interaction with an epigenetic complex[J]. *Blood*, 2013, 121(8): 1413-1421. DOI:10.1182/blood-2012-04-424275.
- [6] ZHANG X, YUAN X, ZHU W, et al. SALL4: an emerging cancer biomarker and target[J]. *Cancer Lett*, 2015, 357(1): 55-62. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.11.037.
- [7] CHEN T, TSANG J Y S, SU X C, et al. SALL4 promotes tumor progression in breast cancer by targeting EMT[J]. *Mol Carcinog*, 2020, 59(10): 1209-1226. DOI:10.1002/mc.23250.
- [8] TATETSU H, KONG N R, CHONG G, et al. SALL4, the missing link between stem cells, development and cancer[J]. *Gene*, 2016, 584(2): 111-119. DOI:10.1016/j.gene.2016.02.019.
- [9] ZHANG X, ZHANG P, SHAO M, et al. SALL4 activates TGF- $\beta$ /SMAD signaling pathway to induce EMT and promote gastric cancer metastasis[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 4459-4470. DOI:10.2147/cmar.s177373.
- [10] HESARI A, ANOSHIRAVANI A A, TALEBI S, et al. Knockdown of sal-like 4 expression by small interfering RNA induces apoptosis in breast cancer cells[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(6): 9392-9399. DOI:10.1002/jcb.28214.
- [11] AL-BARADIE R, YAMADA K, ST HILAIRE C, et al. Duane radial ray syndrome (Okhiro syndrome) maps to 20q13 and results from mutations in SALL4, a new member of the SAL family[J]. *Am J Hum Genet*, 2002, 71(5): 1195-1199. DOI:10.1086/343821.
- [12] YANG J, GAO C, CHAI L, et al. A novel SALL4/OCT4 transcriptional feedback network for pluripotency of embryonic stem cells[J/OL]. *PLoS One*, 2010, 5(5): e10766[2021-02-25]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2874005/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0010766.
- [13] TAHARA N, KAWAKAMI H, CHEN K Q, et al. Sall4 regulates neuromesodermal progenitors and their descendants during body elongation in mouse embryos[J]. *Development*, 2019, 146(14): dev177659. DOI: 10.1242/dev.177659.
- [14] MATYSKIELA M E, CLAYTON T, ZHENG X, et al. Crystal structure of the SALL4-pomalidomide-cereblon-DDB1 complex[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2020, 27(4): 319-322. DOI: 10.1038/s41594-020-0405-9.
- [15] WANG Q, LI D, CAI B, et al. Whole-exome sequencing reveals SALL4 variants in premature ovarian insufficiency: an update on genotype-phenotype correlations[J]. *Hum Genet*, 2019, 138(1): 83-92. DOI:10.1007/s00439-018-1962-4.
- [16] PANTIER R, CHHATBAR K, QUANTE T, et al. SALL4 controls cell fate in response to DNA base composition[J]. *Mol Cell*, 2021, 81(4): 845-858.e8. DOI:10.1016/j.molcel.2020.11.046.
- [17] KOHLHASE J, HEINRICH M, LIEBERS M, et al. Cloning and expression analysis of SALL4, the murine homologue of the gene mutated in Okhiro syndrome[J]. *Cytogenet Genome Res*, 2002, 98(4): 274-277. DOI:10.1159/000071048.
- [18] CHEN M, LI L, ZHENG P S. SALL4 promotes the tumorigenicity of cervical cancer cells through activation of the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway via CTNNB1[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(9): 2794-2805. DOI:10.1111/cas.14140.
- [19] SHAO M, ZHANG J, ZHANG J, et al. SALL4 promotes gastric cancer progression via hexokinase II mediated glycolysis[J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 188. DOI:10.1186/s12935-020-01275-y.
- [20] WANG F, ZHAO W, KONG N, et al. The next new target in leukemia: The embryonic stem cell gene SALL4[J/OL]. *Mol Cell Oncol*, 2014, 1(4): e969169[2021-02-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4428154/>. DOI:10.4161/23723548.2014.969169.
- [21] FARAWELA H M, ZAWAM H M, AL-WAKEEL H A, et al. Expression pattern and prognostic implication of SALL4 gene in myeloid leukemias: a case-control study[J/OL]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2019, 79(1/2): 65-70[2021-02-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4428154/>. DOI:10.1080/00365513.2018.1555854.
- [22] ZHAO B, ZHENG X, TAN X, et al. Ku80 negatively regulates the expression of OCT4 via competitive binding to SALL4 and promoting lysosomal degradation of OCT4[J]. *Int J Biochem Cell*

- Biol, 2020, 118: 105664. DOI:10.1016/j.biocel.2019.105664.
- [23] MA Y P, CUI W, YANG J C, et al. SALL4, a novel oncogene, is constitutively expressed in human acute myeloid leukemia (AML) and induces AML in transgenic mice[J]. *Blood*, 2006, 108(8): 2726-2735. DOI:10.1182/blood-2006-02-001594.
- [24] SATO N, MEIJER L, SKALTSOUNIS L, et al. Maintenance of pluripotency in human and mouse embryonic stem cells through activation of Wnt signaling by a pharmacological GSK-3-specific inhibitor[J]. *Nat Med*, 2004, 10(1): 55-63. DOI:10.1038/nm979.
- [25] DIRICAN E, AKKIPRIK M. Functional and clinical significance of SALL4 in breast cancer[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(9): 11701-11709. DOI:10.1007/s13277-016-5150-7.
- [26] YANG J, CHAI L, GAO C, et al. SALL4 is a key regulator of survival and apoptosis in human leukemic cells[J]. *Blood*, 2008, 112(3): 805-813. DOI:10.1182/blood-2007-11-126326.
- [27] LI A, YANG Y, GAO C, et al. A SALL4/MLL/HOXA9 pathway in murine and human myeloid leukemogenesis[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(10): 4195-4207. DOI:10.1172/jci62891.
- [28] LIU C, WU H, LI Y, et al. SALL4 suppresses PTEN expression to promote glioma cell proliferation via PI3K/AKT signaling pathway [J]. *J Neurooncol*, 2017, 135(2): 263-272. DOI: 10.1007/s11060-017-2589-3.
- [29] CHEN X S, LI L Y, GUAN Y D, et al. Anticancer strategies based on the metabolic profile of tumor cells: therapeutic targeting of the Warburg effect[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(8): 1013-1019. DOI:10.1038/aps.2016.47.
- [30] LI L, LIANG Y, KANG L, et al. Transcriptional regulation of the Warburg effect in cancer by SIX1[J]. *Cancer Cell*, 2018, 33(3): 368-385.e7. DOI:10.1016/j.ccell.2018.01.010.
- [31] LIBERTI M V, LOCASALE J W. The Warburg effect: how does it benefit cancer cells?[J]. *Trends Biochem Sci*, 2016, 41(3): 211-218. DOI:10.1016/j.tibs.2015.12.001.
- [32] TAN J L, LI F, YEO J Z, et al. New high-throughput screening identifies compounds that reduce viability specifically in liver cancer cells that express high levels of SALL4 by inhibiting oxidative phosphorylation[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(6): 1615-1629.e17. DOI:10.1053/j.gastro.2019.08.022.pone.0138515.
- [33] HUYNH D L, ZHANG J J, CHANDIMALI N, et al. SALL4 suppresses reactive oxygen species in pancreatic ductal adenocarcinoma phenotype via FoxM1/Prx III axis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(4): 2248-2254. DOI:10.1016/j.bbrc.2018.06.145.
- [34] KIM J, XU S, XIONG L, et al. SALL4 promotes glycolysis and chromatin remodeling via modulating HP1 $\alpha$ -Glut1 pathway[J]. *Oncogene*, 2017, 36(46): 6472-6479. DOI:10.1038/onc.2017.265.
- [35] LI A, JIAO Y, YONG K J, et al. SALL4 is a new target in endometrial cancer[J]. *Oncogene*, 2015, 34(1): 63-72. DOI:10.1038/onc.2013.529.
- [36] STANZIONE R, COTUGNO M, BIANCHI F, et al. Pathogenesis of ischemic stroke: Role of epigenetic mechanisms[J] *Genes (Basel)*, 2020, 11(1): 89. DOI: 10.3390/genes11010089.
- [37] LU J, JEONG H W, KONG N, et al. Stem cell factor SALL4 represses the transcriptions of PTEN and SALL1 through an epigenetic repressor complex[J/OR]. *PLoS One*, 2009, 4(5): e5577[2021-02-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2679146/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0005577.
- [38] LI A, YANG Y, GAO C, et al. A SALL4/MLL/HOXA9 pathway in murine and human myeloid leukemogenesis[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(10): 4195-4207. DOI:10.1172/jci62891.
- [39] ZHAO H B, WU L X, WU J, et al. Aberrantly expressed SALL4 promotes cell proliferation via  $\beta$ -catenin/c-myc pathway in human choriocarcinoma cells[J]. *Reprod Sci*, 2018, 25(3): 435-442. DOI: 10.1177/1933719117715130.
- [40] ARDALAN KHALES 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): 229-235. DOI: 10.1007/s00432-014-1808-y.
- [41] 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): 2640-2651. DOI:10.1002/cncr.24308.
- [42] YANAGIHARA N, KOBAYASHI D, KURIBAYASHI K, et al. Significance of SALL4 as a drugresistant factor in lung cancer[J] *Int J Oncol*, 2015, 46(4): 1527-1534. DOI:10.3892/ijo.2015.2866.
- [43] SUN C, LAN P, HAN Q, et al. Oncofetal gene SALL4 reactivation by hepatitis B virus counteracts miR-200c in PD-L1-induced T cell exhaustion[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1241. DOI: 10.1038/s41467-018-03584-3.
- [44] SUN J B, TANG Q S, GAO Y H, et al. VHL mutation-mediated SALL4 overexpression promotes tumorigenesis and vascularization of clear cell renal cell carcinoma via Akt/GSK-3 $\beta$  signaling[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1): 1-17. DOI:10.1186/s13046-020-01609-8.
- [45] KOBAYASHI D, KURIBAYASHI K, TANAKA M, et al. SALL4 is essential for cancer cell proliferation and is overexpressed at early clinical stages in breast cancer[J]. *Int J Oncol*, 2011, 38(4): 933-939. DOI:10.3892/ijo.2011.929.
- [46] LIU B H, JOBICHEN C, CHIA C S B, et al. Targeting cancer addiction for SALL4 by shifting its transcriptome with a pharmacologic peptide[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(30): E7119-E7128[2021-02-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6065023/>DOI:10.1073/pnas.1801253115.
- [47] YONG K J, GAO C, LIM J S, et al. Oncofetal gene SALL4 in aggressive hepatocellular carcinoma[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(24): 2266-2276. DOI:10.1056/nejmoa1300297.
- [48] LIU T, SHYH-CHANG N. Oncofetal SALL4-driven tumorigenesis is highly dependent on oxidative phosphorylation, revealing therapeutic opportunities[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(6): 1475-1477. DOI:10.1053/j.gastro.2019.09.044.

[收稿日期] 2021-02-06

[修回日期] 2021-05-20

[本文编辑] 阮芳铭