Ege Tıp Dergisi / *Ege Journal of Medicine* 2016;55(2):98-103

Kanserde yeni bir hedef haline gelen çok yönlü Sox2 geni

Multifunctional Sox2 gene which turns out a new target in cancer

İrem Doğan Turaçlı[1] Abdullah Ekmekçi[2]

[1]Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
[2]Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Sox2 proteini, farklılaşmamış erken embriyo kök hücrelerinin ve çeşitli yetişkin kök hücrelerinin gelişimi ve devamlılığının düzenlenmesinde rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür. Sox2, diğer pluripotensi faktörleri gibi post-transkripsiyonel ve post-translasyonel değişimlere uğramakta, böylece DNA'ya bağlanma aktivitesi değişebilmektedir. Sox2, kanser hücrelerinin çoğalması, invazyon, göç ve metastazında, tümör hücre ve kök hücre statüsünün devamında, hücresel programlama, apoptoz ve kemodirenç gelişimi gibi pek çok kanser aşamasında yer almaktadır. Bazı farklı bulgulara karşın çoğunlukla Sox2'nin kanser hücrelerinde anti-apoptotik bir faktör olarak çalıştığı konusunda uzlaşma vardır. Bu derlemede, Sox2'nin kök hücre devamlılığı, farklılaşması ve sinyal iletimindeki rollerini, bunun yanında gen çoğalmasıyla onkojenik özelliği kazanmasını ve moleküler hedef olarak kullanılma potansiyelini de kapsayan çok yönlü özelliklerini kısaca tartışacağız.

Anahtar Sözcükler: Sox2, kanser.

Abstract

Sox2 protein is a transcription factor which is important for the maintenance and regulation of the permanence of undifferentiated embryonic and adult stem cells. Like the other pluripotency factors, Sox2 can be regulated by post-transcriptional and post-translational modifications which affect its binding ability to DNA. Sox2 involves in many cellular events in the initiation and progression of tumorigenesis such as proliferation of cancer cells, invasion, migration, metastasis, maintenance of stem like state of cancer stem cells, cellular programming, apoptosis and chemoresistance. Although there is a confliction, it is generally accepted Sox2 is an anti-apoptotic factor in cancer cells. In this review, we discuss the roles of Sox2 in the presence of cell stemness, differantiation and signal transduction. Also, we underline its multifunctionality with discussing Sox2 gaining oncogenic properties by amplification therefore having the potential to be used as a molecular target.

Keywords: *Sox2, cancer.*

Sox2 Geni ve Proteini

SRY-ilişkili HMG-box (SOX) ailesinin bir üyesi olan Sox2, hücre farklılaşmasının ve embriyo gelişiminin düzenlenmesinde rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür (1). Omurgalılarda temelde B, C, D, E ve F şeklinde sınıflandırılmış ve tanımlanmış 21 farklı Sox geni vardır (2,3). Metazoanın dışındaki hayvanlarda belirlenmiş olması Sox gen ailesinin, hayvanların orijininde ortaya çıkmış olduğunu göstermektedir (4).

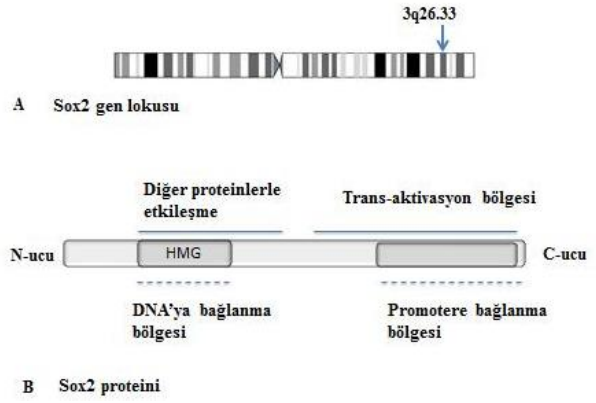
Sox2 geni, Sox gen ailesinin B grubunda yer alır ve insan genomunda 3q26-3q27 gen bölgesinde bulunur (5).

Yazışma Adresi: İrem Doğan Turaçlı
Ufuk Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Makalenin Geliş Tarihi: 26.05.2015 Kabul Tarihi: 31.07.2015

Sox2, *SOX2 overlapping transcript* (SOX2OT) denilen başka bir genin intronu içinde yer alan, intronsuz (tek ekzondan oluşan) bir gendir (6,7). SOX2OT, protein kodlamayan ve Sox2'nin transkripsiyonunun düzenlenmesinde rolü olabilen bir lncRNA (*long non-coding RNA*) oluşturur (8). SOX2OT'nin açık okuma çerçevesi (ORF) olmadığı ancak birkaç mRNA benzeri transkripte dönüştüğü bilinmektedir. SOX2OT ve Sox2'nin kök hücre ve bazı kanserlerde benzer ifadelenme paternlerinin olduğu, hatta SOX2OT'nin Sox2 transkripsiyonunu düzenlediği ileri sürülmüştür (9).

İntronsuz genler prokaryotik hücrelerin karakteristik bir özelliği olmasına karşın, insan genomunda 900 kadarı belirlenmiş tek ekzon içeren gen bulunmaktadır (10). İntronsuz genlerin en büyük grubunu sinyal iletimiyle ilgili proteinleri kodlayan genler oluşturur (11). Bunların yaklaşık yarısı kadarı G-proteine bağlı reseptör genleridir (12).

Sox2 proteini, 317 amino asitten oluşan 34.3 kDa'luk bir transkripsiyon faktörüdür (5), Oct4 ve Nanog ile birlikte, insan embriyo hücrelerinde bazı hedef genlerin ifadesini düzenlemektedir. Sox2 proteini, N (amino) ucu, C (karboksil) ucu ve HMG (high mobility group) olmak üzere üç bölgeden oluşur. HMG bölgesi türlerde evrimsel olarak korunmuş, Sox2'nin diğer proteinlere ve DNA'ya bağlanma bölgesidir. N-ucunda hedef genlerin aktivasyonu ya da baskılanmasına yol açan promoter bağlanmasından sorumlu bölge olarak iş gören transaktivasyon bölgesi bulunur (13,14) (Şekil-1). SOX2'nin transkripsiyonel düzeyde aktivasyonu için Nanog, Oct4 gibi diğer pluripotensi elemanları ile birlikte DNA'ya bağlanması gerekmektedir (15).



Şekil-1. Sox2 gen ve protein yapısı.

Sox2'nin Post-Transkripsiyonel ve Post-Translasyonel Düzenlenmesi

Sox2 geninin ifadesi transkripsiyonel ve translasyonel düzeyde değişiklerle denetlenebilmektedir. miRNA'lar ile Sox2 ifadesinin baskılanabildiği gösterilmiştir (16). Örneğin, miR126 (17) ve miR9 (18) Sox2 ifadesini 3'-untranslated bölgeye bağlanarak inhibe etmektedir. Sox2 protein aktivitesi özgün amino asitlerinden sumaylasyon, asetilasyon, metilasyon, ubiquitinasyon gibi modifikasyonlarla değişebilmekte ve DNA'ya bağlanma kapasitesi etkilenmektedir. Sox2'nin lizin 247'den sumoylanmasıyla, DNA'ya bağlanma özelliği değişebilmektedir (19). Sox2'nin DNA bağlanma bölgesindeki lizin 47 aminoasitinin asetillenmesi, nükleusdan dışarı çıkmasını sağlamaktadır. Asetillenmiş Sox2, ubiquitinasyonun ardından proteozomal degredasyona uğramaktadır (20). Akt, Sox2'yi treonin 118'den fosforilleyerek, fosforillenmiş Sox2'nin stabilitesini ve transkripsiyonel aktivitesini arttırabilmektedir (21). Embriyonik kök hücrelerde Cdk2'nin Sox2'yi serin 39 ve serin 253'den fosforile ettiği, bu fosforilasyonun yeniden programlamada pluripotent konumun sürdürülmesinde önemli olurken, kök hücrenin kendini yenilemesine veya hücre döngüsünün ilerlemesine katkı sağlamadığı belirlenmiştir (22). Set7, Sox2'yi lizin 119'dan metilleyerek transkripsiyonel aktivitesini baskılayabilmektedir. WWP2-E3 ligaz ise lizin 119'dan metillenmiş Sox2'yi ubiquitinleyip, degrede olmasına neden olmaktadır (23). CARM1 proteininin de Sox2'yi arjinin 113'den metillediği bilinmektedir (24).

Sox2'nin Kök Hücre Potansiyelliliğinin Sürdürülmesindeki Rolü

Pluripotent kök hücreler, çoklu-potansiyelliliğini ve farklılaşmamış konumunu Oct-3/4, Sox2 ve Nanog gibi transkripsiyon faktörlerinden oluşan bir moleküler ağ ile sürdürürler (25,26). Oct-3/4 ve Sox2 proteinleri, çeşitli pluripotent-bağımlı genlerin *enhancer* bölgeleri üzerindeki bağlanma motiflerine yakın olarak bağlanırlar ve transkripsiyonu sinerjik şekilde uyarırlar (27,28). Oct-3/4 ve Sox2 genlerinin Klf4 ile birlikte, insan ve fare farklılaşmış somatik hücrelerin iPS hücrelerine (*induced pluripotent stem cells*) yeniden programlanmasında gerekli olduğu görülmüştür (1,29). Sox2'nin transkripsiyonel ifadesinin baskılanmasına tümör baskılayıcı p27 proteinin katıldığı belirlenmiştir (30).

Sox2'nin civciv omurilik gelişiminde de Sox1 ve 3 ile birlikte kendini-yenileyen öncül hücrelerde ifade edildiği ve nöronal farklılaşmayı baskıladığı (31), bunun yanında farede tat duyu hücrelerinin gelişiminde rolü olduğu belirlenmiştir (32). Sox2 mutasyonu sporadik anoftalmi'ye neden olmaktadır (33). Heterozigot Sox2 mutasyonu taşıyan hastalarda mikroftalmi, trakea-özefagal fistül, işitme kaybı ve beyin anormallikleri gösterilmiştir (34,35).

Sox2'nin Tümör Başlamasında ve Gelişiminde Rolü

Düzensiz ifadelenen Sox2'nin çeşitli sinyal yolaklarını etkileyerek pek çok tümör oluşumu, ilerlemesi ve prognozuyla ilişkili bir "onkogen" olarak etki gösteren transkripsiyon faktörü olduğu gösterilmiştir. Örneğin, özefajiyal skuamöz hücreli karsinomda AKT sinyal yolağını kullanarak büyümeyi ve hepatosellüler kanserde invazyonu uyarırken, akciğer kanserinde MAP4K4-sürvivin sinyal yolağı üzerinden hücreleri apoptoza götürmüştür (36-38). Ayrıca Sox2, WNT/β-catenin sinyal ağını düzenleyerek epitelyal-mezenşimal geçişi uyarmış ve metastaza neden olmuştur (39). Sox2'nin pozitif, Oct3/4'nin negatif ifadesinin insan gastrik kanseriyle bağlantılı olabileceği öne sürülmüştür (40). Sox2 protein ifadesinin hipofarinks ve larinks tümörlerinin başlamasında etkili olmasına karşın, ilerlemesinde rolü olmadığı belirtilmektedir (41). Sox2 amplifikasyonu glioblastoma, küçük hücreli akciğer kanseri ve pek çok farklı tip skuamöz hücreli kanserlerde gösterilmiştir (42-45). Başka bir çalışmada, CDC20-APC'nin, insan glioblastoma kök hücrelerinde invazyon ve kendini yenileme özelliğini Sox2 ifadesini kontrol ederek düzenlediği belirlenmiştir (46).

Farelerde, skuamöz deri tümöründeki kanser kök/öncül hücrelerinde Sox2'nin bir transkripsiyon faktörü olarak düzeyinin artmış olduğu ve Sox2 ifadesinin hem tümör başlatılmasında hem de ilerlemesinde rol oynadığı görülmüştür (47). İnsanda glioblastomadan türetilen tümör başlatıcı hücrelerde Sox2'nin etkisizleştirilmesi, hücre çoğalmasının inhibisyonuna ve bağışıklık sistemi eksik farelerde tümörijenik oluşumun kaybolmasına yol açması, Sox2'nin tümör başlatan hücrelerde kendini-yenileme yeteneğinin sürdürülmesinde rol oynadığını ve glioblastoma tedavisinde hedef olabileceğini göstermektedir (48). Aynı şekilde osteosarkomda Sox2 bir sağkalım faktörüdür ve kendini yenilemede yeni bir biyo-belirteç olabileceği önerilmektedir (49). Öte yandan, insan baş-boyun kanser örneklerinde azalmış Sox2 ifadesi vimentin proteinini upregüle ederek, tümör hücre göçünü arttırmıştır (50). Baş-boyun kanserleriyle ilgili meta-analiz sonuçları göstermiştir ki, Sox2 ifadesi, tümör TNM evreleme, invazyon derinliği ve lenf nodül metastazı gibi klinik parametrelerle ilişkilidir (51).

Sox2 normal pankreatik asiner ya da duktal hücrelerde ifade edilmezken, insan pankreas tümörlerinde varlığı gözlenmiştir. Sox2'nin insan pankreas hücrelerinde sessizleştirilmesi, p21 ve p27 proteinlerinin aktifleş-mesini sağlayarak, hücre döngüsünün durdurulmasına neden olmuştur. Bununla birlikte Sox2 ifadesi ALDH1, ESA, CD44 gibi kanser kök/öncül hücre belirteçlerinin artmış ifadeleri ve EMT ile ilişkilendirilmiştir (52).

Sox2'nin Akciğer Kanseri Gelişimindeki Rolü

Oct/4, Sox2 ve Nanog transkripsiyon faktörleri, embriyo kök hücrelerinin kendini-yenileme özelliğini sürdüren temel transkripsiyon faktörleridir (53). Sox2 normalde özefagus, trake ve bronş gibi geniş hava yollarının epitel hücrelerinde ifadelenen (54) ve distal hava yollarında Clara, silli ve goblet hücrelerinin varlığının sürdürülmesinde gerekli olan bir transkripsiyon faktörüdür (55). Sox2, embriyonik akciğer gelişimi sırasında normal farklılaşmayı inhibe etmekte, ancak akciğer kanser kök/öncül hücre devamlılığında ve kendini yenilemesinde de rol oynamaktadır (56). Sox2'nin onkojenik olduğu, aşırı ifade edilmesiyle, fare akciğer kanser modelinde ve gen çoğalmasıyla insan akciğer ve özefajiyal skuamöz hücreli karsinomlarda gösterilmiştir (42,57,58). Kanser kök hücrelerinde Sox2'nin transkripsi-yonunun engellenmesiyle akciğer kanserinin gelişimi ve metastazı baskılanmıştır (59). Akciğer kanserinin önemli bir alt tipi olan, küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarında myc ve Sox2 genlerini içeren farklı DNA bölgelerinde işlev kazandıran mutasyonlar ve gen amplifikasyonları belirlenmiştir (60). İnsan KHDAK hücrelerinde Sox2 geni sessizleştirildiğinde, ölüm reseptör yolağı ve mitokondrial sinyal yolağı aktive edilerek apoptozis indüklenmiştir (36). Ayrıca, KHDAK'de Sox2 amplifikasyonu, FGFR1 ve PIK3CA gen kopya sayısının artışı ile ilişkilendirilmiştir (61). Yine KHDAK'de Sox2'nin EGFR-Src-Akt sinyal yolağında önemli bir hedef olduğu ve kanser kök hücrelerinin kendini yenileme özelliğinin düzenlenmesinde etkin rol oynadığı gösterilmiştir (56).

Öte yandan, akciğerin skuamöz hücreli karsinomunda, Sox2'nin BMP4 promotoruna bağlaranak onu negatif şekilde düzenlediği ve Sox2 inhibisyonunun, BMP4 protein ifadesini arttırarak, hücre proliferasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (62).

Sox2'nin İlaç Direncindeki Rolü ve Anti-Apoptotik Özelliği

Bulguların yetersizliği ve çalışma zorlukları nedeniyle antineoplastik uygulamalarda kök hücrelerin özgün direnç mekanizmalarına yeterince önem verilmemektedir. Asimetrik hücre bölünme yeteneği göstermeleri, yavaş bölünme kinetiği, bazı ilaç dışarı-atım pompalarını ve DNA onarım proteinlerini ifade etmeleri, kök hücrelerinin önemli kaçış mekanizmaları arasında bulunmaktadır (63-65).

Anti-hormon tedavisi uygulanan hormon-duyarlı tümörlerde sıklıkla direnç gelişebilmektedir. Örneğin ER-pozitif meme kanserinde östrojen uygulaması, kök/öncül hücreyle ilgili Nanog, Oct4 ve Sox2 genlerinin down-regülasyonuna bağlı farklılaşmayı indükleyerek kanser kök hücre sayısını azaltabilmektedir (66). Kanser kök hücre/öncül hücrelerde tamoksifen direncinin, Wnt sinyal yolağının Sox2-bağımlı aktivasyonuyla oluşturulduğu öne sürülmektedir (67). Sox2, insan prostat DU145 kanser hücrelerinde tümör oluşumunu destekleyip, apoptozisten kurtulmayı sağlamıştır. Prostat kanserinin ilerlemesinde artmış Sox2 ifadesinin bir biyo-belirteç olabileceği ve bu kanserin tedavisinde moleküler hedef olabileceği belirlenmiştir (68). EGFR mutasyonlu NSCLC TKI dirençli tümörlerde Sox2'i inhibe etmek için PI3K/Akt inhibitörlerinin kullanılmasının yararlı olabileceği düşünülmektedir (69). Bazı farklılıklar olsa da Sox2'nin farklı tümör modellerinde kanser hücrelerinin anti-apoptotik özelliğinin oluşmasına katkı sağladığı açıklanmıştır (38,59,68).

Gastrik AZ-521 kanser hücrelerinde, Sox2 inhibisyonu hücre proliferasyonunu ve göçünü azaltmış, apoptozis oranını arttırmıştır (70). Yine gastrik kanser hücreleriyle yapılan bir başka çalışmada, siRNA aracılı Sox2 sessizleştirilmesi, sferoid oluşumunu azaltmış ve sfer hücrelerinde apoptozisi indüklemiştir (71).

Sonuç ve Geleceğe Bakış

Son zamanlarda Sox2 proteininin embriyonik gelişimde önemi kadar, onkolojik programlamada da önemli olduğu gösterilmiştir. Sox2; meme, serviks, kolorektal, özefagus, gastrik, glioblastom, hepatosellüler, melanom, over, pankreas, prostat, akciğer gibi pekçok farklı tip tümör gelişiminde, sağkalımda, metastazda ya da kanser kök/öncül hücrelerinde rol oynadığı, bu sayede tümörigeneze katıldığı bilinmektedir. Sox2, hücrede

EGFR gibi pekçok sinyal yolağını etkilemekte ya da PI3K/Akt gibi sağkalım yolaklarından etkilenmektedir. Bu nedenle, gelecekte kanser tedavisinde önemli bir hedef olacağını düşünmek oldukça rasyoneldir. Ancak bu bakış açısı geliştirilerek diğer pluripotensi faktörleri için de çalışmalar yapılmalı ve karsinogenezde kök/öncül hücrenin önemi ortaya konulmalıdır.

Özetlersek, Sox2 kanser kök/öncül hücrelerine, kanser gelişim mekanizmalarına ve kanser tedavisine yeni bir bakış açısı sağlamıştır. Sox2; intronsuz bir gen olarak, normal kök hücrelerin gelişimi ve devamlılığında rol oynayan, ancak mutasyonuyla gelişim anormalliklerine ve kanser oluşumuna neden olabilen bir gendir. Böylece katkı yaptığı başta akciğer kanseri gibi çeşitli kanserlerin prognozunda bir belirteç olabileceği gibi tedavilerinde de moleküler hedef potansiyeli taşımaktadır.

Finansal destek ve çıkar çatışması: Bu derlemenin yazımında finansal destek alınmamıştır. Hiçbir kişi/kurumla çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell 2006;126(4):663-76.
2. 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):239-55.
3. Schnitzler CE, Simmons DK, Pang K, Martindale MQ, Baxevanis AD. Expression of multiple Sox genes through embryonic development in the ctenophore Mnemiopsis leidyi is spatially restricted to zones of cell proliferation. Evodevo 2014;5(1):15.
4. Sebe-Pedros A, de Mendoza A, Lang BF, Degnan BM, Ruiz-Trillo I. Unexpected repertoire of metazoan transcription factors in the unicellular holozoan Capsaspora owczarzaki. Mol Biol Evol 2011;28(3):1241-54.
5. Stevanovic M, Zuffardi O, Collignon J, Lovell-Badge R, Goodfellow P. The cDNA sequence and chromosomal location of the human SOX2 gene. Mamm Genome 1994;5(10):640-2.
6. Grzybowska EA. Human intronless genes: functional groups, associated diseases, evolution, and mRNA processing in absence of splicing. Biochem Biophys Res Commun 2012;424(1):1-6.
7. Fantes J, Ragge NK, Lynch SA, et al. Mutations in SOX2 cause anophthalmia. Nat Genet 2003;33(4):461-3.
8. Amaral PP, Neyt C, Wilkins SJ, et al. Complex architecture and regulated expression of the Sox2ot locus during vertebrate development. RNA 2009;15(11):2013-27.
9. Shahryari A, Rafiee MR, Fouani Y, et al. Two novel splice variants of SOX2OT, SOX2OT-S1, and SOX2OT-S2 are coupregulated with SOX2 and Oct4 in esophageal squamous cell carcinoma. Stem Cells 2014;32(1):126-34.
10. Venter JC, Adams MD, Myers EW, et al. The sequence of the human genome. Science 2001;291(5507):1304-51.
11. Markovic D, Challiss RA. Alternative splicing of G protein-coupled receptors: physiology and pathophysiology. Cell Mol Life Sci 2009;66(20):3337-52.
12. Dorsam RT, Gutkind JS. G-protein-coupled receptors and cancer. Nat Rev Cancer 2007;7(2):79-94.
13. Sinclair AH, Berta P, Palmer MS, et al. A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. Nature 1990;346(6281):240-4.
14. 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):167-70.
15. Kamachi Y, Uchikawa M, Kondoh H. Pairing SOX off: with partners in the regulation of embryonic development. Trends Genet 2000;16(4):182-7.
16. Xu N, Papagiannakopoulos T, Pan G, Thomson JA, Kosik KS. MicroRNA-145 regulates Oct4, SOX2, and KLF4 and represses pluripotency in human embryonic stem cells. Cell 2009;137(4):647-58.
17. Otsubo T, Akiyama Y, Hashimoto Y, Shimada S, Goto K, Yuasa Y. MicroRNA-126 inhibits SOX2 expression and contributes to gastric carcinogenesis. PLoS One 2011;6(1):e16617.
18. Jeon HM, Sohn YW, Oh SY, et al. ID4 imparts chemoresistance and cancer stemness to glioma cells by derepressing miR-9*-mediated suppression of SOX2. Cancer Res 2011;71(9):3410-21.
19. Tsuruzoe S, Ishihara K, Uchimura Y, et al. Inhibition of DNA binding of Sox2 by the SUMO conjugation. Biochem Biophys Res Commun 2006;351(4):920-6.
20. Baltus GA, Kowalski MP, Zhai H, et al. Acetylation of sox2 induces its nuclear export in embryonic stem cells. Stem Cells 2009;27(9):2175-84.
21. Jeong CH, Cho YY, Kim MO, et al. Phosphorylation of Sox2 cooperates in reprogramming to pluripotent stem cells. Stem Cells 2010;28(12):2141-50.
22. Ouyang J, Yu W, Liu J, et al. Cyclin-Dependent Kinase-Mediated Sox2 Phosphorylation Enhances the Ability of Sox2 to Establish the Pluripotent State. J Biol Chem 2015;290(37):22782-94.
23. Fang L, Zhang L, Wei W, et al. A methylation-phosphorylation switch determines Sox2 stability and function in ESC maintenance or differentiation. Mol Cell 2014; 55(4): 537-51.
24. Zhao HY, Zhang YJ, Dai H, Zhang Y, Shen YF. CARM1 mediates modulation of Sox2. PLoS One 2011;6(10):e27026.
25. Boyer LA, Lee TI, Cole MF, et al. Core transcriptional regulatory circuitry in human embryonic stem cells. Cell 2005;122(6): 947-56.
26. Niwa H. How is pluripotency determined and maintained? Development 2007;134(4):635-46.
27. Yuan H, Corbi N, Basilico C, Dailey L. Developmental-specific activity of the FGF-4 enhancer requires the synergistic action of Sox2 and Oct-3. Genes Dev 1995;9(21):2635-45.

28. Nakatake Y, Fukui N, Iwamatsu Y, et al. Klf4 cooperates with Oct3/4 and Sox2 to activate the Lefty1 core promoter in embryonic stem cells. Mol Cell Biol 2006;26(20):7772-82.
29. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell 2007;131(5):861-72.
30. Li H, Collado M, Villasante A, et al. p27(Kip1) directly represses Sox2 during embryonic stem cell differentiation. Cell Stem Cell 2012;11(6):845-52.
31. Bylund M, Andersson E, Novitch BG, Muhr J. Vertebrate neurogenesis is counteracted by Sox1-3 activity. Nat Neurosci 2003;6(11):1162-8.
32. Okubo T, Pevny LH, Hogan BL. Sox2 is required for development of taste bud sensory cells. Genes Dev 2006;20(19):2654-9.
33. Ragge NK, Lorenz B, Schneider A, et al. SOX2 anophthalmia syndrome. Am J Med Genet A 2005;135(1):1-7.
34. Kelberman D, Rizzoti K, Avilion A, et al. Mutations within Sox2/SOX2 are associated with abnormalities in the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in mice and humans. J Clin Invest 2006;116(9):2442-55.
35. Williamson KA, Hever AM, Rainger J, et al. Mutations in SOX2 cause anophthalmia-esophageal-genital (AEG) syndrome. Human Molecular Genetics 2006;15(9):1413-22.
36. Gen Y, Yasui K, Nishikawa T, Yoshikawa T. SOX2 promotes tumor growth of esophageal squamous cell carcinoma through the AKT/mammalian target of rapamycin complex 1 signaling pathway. Cancer Sci 2013;104(7):810-6.
37. Sun C, Sun L, Li Y, Kang X, Zhang S, Liu Y. Sox2 expression predicts poor survival of hepatocellular carcinoma patients and it promotes liver cancer cell invasion by activating Slug. Med Oncol 2013;30(2):503.
38. Chen S, Li X, Lu D, et al. SOX2 regulates apoptosis through MAP4K4-survivin signaling pathway in human lung cancer cells. Carcinogenesis 2014;35(3):613-23.
39. Li X, Xu Y, Chen Y, et al. SOX2 promotes tumor metastasis by stimulating epithelial-to-mesenchymal transition via regulation of WNT/beta-catenin signal network. Cancer Lett 2013;336(2):379-89.
40. Matsuoka J, Yashiro M, Sakurai K, et al. Role of the stemness factors sox2, oct3/4, and nanog in gastric carcinoma. J Surg Res 2012;174(1):130-5.
41. Gonzalez-Marquez R, Llorente JL, Rodrigo JP, et al. SOX2 expression in hypopharyngeal, laryngeal, and sinonasal squamous cell carcinoma. Hum Pathol 2014;45(4):851-7.
42. Hussenet T, Dali S, Exinger J, et al. SOX2 is an oncogene activated by recurrent 3q26.3 amplifications in human lung squamous cell carcinomas. PLoS One 2010;5(1):e8960.
43. Annovazzi L, Mellai M, Caldera V, Valente G, Schiffer D. SOX2 expression and amplification in gliomas and glioma cell lines. Cancer Genomics Proteomics 2011;8(3):139-47.
44. Hussenet T, du Manoir S. SOX2 in squamous cell carcinoma: amplifying a pleiotropic oncogene along carcinogenesis. Cell Cycle 2010;9(8):1480-6.
45. Maier S, Wilbertz T, Braun M, et al. SOX2 amplification is a common event in squamous cell carcinomas of different organ sites. Hum Pathol 2011;42(8):1078-88.
46. Mao DD, Gujar AD, Mahlokozera T, et al. A CDC20-APC/SOX2 Signaling axis regulates human glioblastoma stem-like cells. Cell Rep 2015;11(11):1809-21.
47. Boumahdi S, Driessens G, Lapouge G, et al. SOX2 controls tumour initiation and cancer stem-cell functions in squamous-cell carcinoma. Nature 2014;511(7508):246-50.
48. Gangemi RM, Griffero F, Marubbi D, et al. SOX2 silencing in glioblastoma tumor-initiating cells causes stop of proliferation and loss of tumorigenicity. Stem Cells 2009;27(1):40-8.
49. Basu-Roy U, Seo E, Ramanathapuram L, et al. Sox2 maintains self renewal of tumor-initiating cells in osteosarcomas. Oncogene 2012;31(18):2270-82.
50. Bayo P, Jou A, Stenzinger A, et al. Loss of SOX2 expression induces cell motility via vimentin up-regulation and is an unfavorable risk factor for survival of head and neck squamous cell carcinoma. Mol Oncol 2015;9(8):1704-19.
51. Li W, Li B, Wang R, Huang D, Jin W, Yang S. SOX2 as prognostic factor in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. Acta Otolaryngol 2014;134(11):1101-8.
52. Herreros-Villanueva M, Zhang JS, Koenig A, et al. SOX2 promotes dedifferentiation and imparts stem cell-like features to pancreatic cancer cells. Oncogenesis 2013;2:e61.
53. Kim J, Chu J, Shen X, Wang J, Orkin SH. An extended transcriptional network for pluripotency of embryonic stem cells. Cell 2008;132(6):1049-61.
54. Que J, Luo X, Schwartz RJ, Hogan BL. Multiple roles for Sox2 in the developing and adult mouse trachea. Development 2009;136(11):1899-907.
55. Tompkins DH, Besnard V, Lange AW, et al. Sox2 is required for maintenance and differentiation of bronchiolar Clara, ciliated, and goblet cells. PLoS One 2009;4(12):e8248.
56. Singh S, Trevino J, Bora-Singhal N, et al. EGFR/Src/Akt signaling modulates Sox2 expression and self-renewal of stem-like side-population cells in non-small cell lung cancer. Mol Cancer 2012;25(11):73.
57. Lu Y, Futtner C, Rock JR, et al. Evidence that SOX2 overexpression is oncogenic in the lung. PLoS One 2010;5(6):e11022.
58. Bass AJ, Watanabe H, Mermel CH, et al. SOX2 is an amplified lineage-survival oncogene in lung and esophageal squamous cell carcinomas. Nat Genet 2009;41(11):1238-42.
59. Xiang R, Liao D, Cheng T, et al. Downregulation of transcription factor SOX2 in cancer stem cells suppresses growth and metastasis of lung cancer. Br J Cancer 2011;104(9):1410-7.
60. Rudin CM, Durinck S, Stawiski EW, et al. Comprehensive genomic analysis identifies SOX2 as a frequently amplified gene in small-cell lung cancer. Nat Genet 2012;44(10):1111-6.
61. Toschi L, Finocchiaro G, Nguyen TT, et al. Increased SOX2 gene copy number is associated with FGFR1 and PIK3CA gene gain in non-small cell lung cancer and predicts improved survival in early stage disease. PLoS One 2014;9(4):e95303.
62. Fang WT, Fan CC, Li SM, et al. Downregulation of a putative tumor suppressor BMP4 by SOX2 promotes growth of lung squamous cell carcinoma. Int J Cancer 2014;135(4):809-19.

63. Tomasetti C, Levy D. Role of symmetric and asymmetric division of stem cells in developing drug resistance. Proc Natl Acad Sci USA 2010;107(39):16766-71.
64. Saini V, Shoemaker RH. Potential for therapeutic targeting of tumor stem cells. Cancer Sci 2010;101(1):16-21.
65. Lord CJ, Ashworth A. The DNA damage response and cancer therapy. Nature 2012;481(7381):287-94.
66. Simoes BM, Piva M, Iriondo O, et al. Effects of estrogen on the proportion of stem cells in the breast. Breast Cancer Res Treat 2011;129(1):23-35.
67. Piva M, Domenici G, Iriondo O, et al. Sox2 promotes tamoxifen resistance in breast cancer cells. EMBO Mol Med 2014;6(1):66-79.
68. Jia X, Li X, Xu Y, et al. SOX2 promotes tumorigenesis and increases the anti-apoptotic property of human prostate cancer cell. J Mol Cell Biol 2011;3(4):230-8.
69. Dogan I, Kawabata S, Bergbower E, et al. SOX2 expression is an early event in a murine model of EGFR mutant lung cancer and promotes proliferation of a subset of EGFR mutant lung adenocarcinoma cell lines. Lung Cancer 2014;85(1):1-6.
70. Hutz K, Mejias-Luque R, Farsakova K, et al. The stem cell factor SOX2 regulates the tumorigenic potential in human gastric cancer cells. Carcinogenesis 2014;35(4):942-50.
71. Tian T, Zhang Y, Wang S, Zhou J, Xu S. Sox2 enhances the tumorigenicity and chemoresistance of cancer stem-like cells derived from gastric cancer. J Biomed Res 2012;26(5):336-45.