

# OVOL2在发育和肿瘤发生中作用机制的研究进展

伍家发\*

(河南科技大学食品与生物工程学院, 食品加工与安全国家级实验教学示范中心, 洛阳 471000)

**摘要** OVOL2在神经管、心脏、胎盘和乳腺等的发育过程中发挥重要作用, 近年来研究表明OVOL2参与调控肿瘤的发生发展。OVOL2通过抑制上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)相关基因(*ZEB1*、*SLUG*、*TWIST1*等)的表达和WNT、TGF- $\beta$ 信号通路, 从而抑制癌细胞的侵袭和转移, 其表达水平与癌症患者的总生存率呈正相关。研究发现, 中等程度的EMT与癌细胞干性相关, OVOL2除了通过EMT调控癌细胞干性之外, 可能还存在其他调控机制。因此, OVOL2是治疗恶性肿瘤的一个潜在靶点, 恢复或提高OVOL2的表达水平可为治疗某些恶性肿瘤提供新策略。

**关键词** OVOL2; 发育; 肿瘤; 上皮-间质转化

## Research Advances on the Mechanisms of OVOL2 in Development and Tumorigenesis

WU Jiafa\*

(National Experimental Teaching Demonstration Center for Food Processing and Safety, College of Food and Bioengineering, Henan University of Science and Technology, Luoyang 471000, China)

**Abstract** OVOL2 plays important roles in the development processes of neural tube, heart, placenta and breast. In recent years, studies have shown that OVOL2 is involved in regulating the development of tumor. OVOL2 inhibits tumor cell invasion and metastasis by suppressing EMT (epithelial-mesenchymal transition)-related genes (*ZEB1*, *SLUG* and *TWIST1*, etc), and WNT and TGF- $\beta$  signaling pathways. The expression level of OVOL2 is positively correlated with overall survival of the patients with tumor. Studies have found that moderate EMT is related to the stemness of tumor cells. OVOL2 may modulate stemness of tumor cells through EMT and other unknown mechanisms. Therefore, OVOL2 is a potential target for the treatment of malignant tumors. Restoring or increasing the expression level of OVOL2 provides a new strategy for the treatment of some malignant tumors.

**Keywords** OVOL2; development; tumor; epithelial-mesenchymal transition

*Ovo*基因编码一组从果蝇、线虫、斑马鱼到哺乳动物进化上保守的蛋白家族, 该蛋白家族为含有C2H2锌指蛋白的转录因子。*Ovo*首先在果蝇中被发现, 其在小鼠中的同源基因为*Ovol1*、*Ovol2*, 在人类中的同源基因为*OVOL1*、*OVOL2*、*OVOL3*。研究表明, OVOL2参与了神经管、血管、

心脏、胎盘、上皮组织和乳腺的发育<sup>[1-4]</sup>。近年来研究显示, OVOL2在肿瘤中通过抑制上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT), 从而在肿瘤发生和发展中发挥重要作用<sup>[5-10]</sup>。在本文中, 我们回顾了OVOL2在发育和肿瘤发生中作用的研究进展。

收稿日期: 2021-03-25 接受日期: 2021-04-29

河南省自然科学基金(批准号: 162300410099)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 0379-64282342, E-mail: wujiafa@haust.edu.cn

Received: March 25, 2021 Accepted: April 29, 2021

This work was supported by the Natural Science Foundation of Henan Province (Grant No.162300410099)

\*Corresponding author. Tel: +86-379-64282342, E-mail: wujiafa@haust.edu.cn

## 1 OVOL2基因结构

人源 *OVOL2* 含有6个外显子 (E1B、E1A、E2、E3、E4、E5), 其中E1A和E1B可分别转录为 *OVOL2A* 和 *OVOL2B*。 *OVOL2A* 含有274个氨基酸, *OVOL2B* 含有241个氨基酸, 两者都包含1个酸性或富含丝氨酸的区域 (35~90个氨基酸), 也都含有4个C2H2锌指结构。在 *OVOL2A* 中含有高度带电的N-端结构域 (1~34个氨基酸, 其中有35%的氨基酸携带电荷), 而在 *OVOL2B* 中不存在此结构域<sup>[11]</sup>。位于N-端SNAG结构域是 *OVOL2* 的抑制结构域, 该结构域具有募集组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 的作用<sup>[12]</sup>。

## 2 OVOL2在发育过程中的作用

### 2.1 生殖细胞发育

MASU等<sup>[13]</sup>从小鼠睾丸中分离出 *Ovol2* cDNA, *Ovol2* 的表达模式提示 *Ovol2* 可能在睾丸发育过程中起重要作用。HAYASHI等<sup>[14]</sup>发现, 在果蝇胚胎发生过程中, *Ovo* 在原始生殖细胞 (primordial germ cells, PGCs) 的细胞核中积累, 并激活那些主要在PGCs中表达的基因, 而抑制体细胞基因。PGCs中 *Ovo* 活性的降低导致它们无法正常发育为两性生殖细胞。在小鼠中, 敲除 *Ovo* 的同源基因 *Ovol2* 可减少早期胚胎发生过程中PGCs的数量<sup>[14]</sup>。

小鼠出生后2周, *Ovol2* 蛋白开始在雄性生殖细胞中表达, 在粗线期, *Ovol2* 的表达仅限于精母细胞的XY体上。在生精细胞系GC-2spd中, *Ovol2* 抑制组蛋白H1t启动子的活性, 结果表明, *Ovol2* 可能在XY体形成和减数分裂性染色体失活的过程中发挥重要作用<sup>[15]</sup>。 *OVOL1* 和 *OVOL2* 在有精子发生能力的患者睾丸中可被检测到, 而在Sertoli细胞综合征患者中未被检测到, 提示 *OVOL2* 可能参与了精子的发生过程<sup>[16]</sup>。

SUN等<sup>[17]</sup>报道了许多可能在哺乳动物睾丸发育过程中起作用的lncRNAs, 这些lncRNAs与关键转录因子、精子发生相关基因 (如 *Ovol1*、*Ovol2*、*Lhx1*、*Sox3*、*Sox9*、*Plzf*、*c-Kit*、*Wtl*、*Sycp2*、*Prm1*、*Prm2*等) 相互重叠或相邻。

### 2.2 神经胚层发育

在小鼠胚胎干细胞中敲除 *Ovol2* 基因可抑制中胚层分化, 而过表达 *Ovol2* 基因则产生相反的表型。研究表明, BMP4 (bone morphogenetic protein 4) 通过 *Smad1/5/8* 与 *Ovol2* 基因的第二个内含子结合, 直接

调控 *Ovol2* 的表达<sup>[18]</sup>。在鸡胚中, *cOvol2* 在神经区域之外表达, 并被BMP4上调; 前瞻神经板异位表达 *cOvol2* 可以抑制神经终板标志物 *cSox2* 的表达。以上结果表明, *Ovol2* 作用于BMP通路的下游, 在神经外胚层和中胚层之间的细胞命运决定中发挥作用<sup>[18]</sup>。

*Ovol2* 敲除导致小鼠早期胚胎 (E10.5) 死亡, 在此之前, 胚胎表现出严重的缺陷, 包括颅神经管的开放。研究表明, *Ovol2* 对于神经外胚层的神经嵴细胞的高效迁移和存活是必需的, 但对于它们的初始形成不是必需的<sup>[1]</sup>。

### 2.3 胚胎着床

哺乳动物胎盘的胚胎部分是由分化的滋养细胞 (trophoblast stem cells, TSCs) 侵入母体蜕膜而形成的。ZHU等<sup>[19]</sup>证明, *Lsd1* (lysine-specific demethylase 1) 敲除可导致小鼠的滋养细胞数量减少、滋养外胚层组织形成减少和早期胚胎死亡。 *Lsd1* 敲除导致滋养细胞的形态发生改变、迁移和侵袭的能力增强, 滋养细胞运动能力的提高是由于被 *Lsd1* 直接抑制的转录因子 *Ovol2* 的过早表达引起的。

胚胎植入子宫内膜是大多数哺乳动物妊娠建立所必需的, BAI等<sup>[20]</sup>发现滋养细胞附着于子宫内膜上皮后, *OVOL2* 的表达被YAP/TEAD3信号通路下调。 *OVOL2* 下调和胚胎植入子宫内膜同时发生, *OVOL2* 表达下调导致了EMT相关转录因子表达上调, 从而使着床后期的非侵袭性滋养外胚层发生EMT。

### 2.4 上皮细胞发育

研究表明, 许多转录因子在表皮发育和体内稳态平衡中发挥重要作用, 但对它们在皮肤水泡疾病中的功能研究甚少<sup>[21]</sup>。LEE等<sup>[21]</sup>研究表明, 在胚胎发育过程中 *Ovol2* 过表达会导致在小鼠出生时皮肤起泡。同时敲除 *Ovol1* 和 *Ovol2* 可导致胚胎表皮祖细胞的扩增和分化终止。相反, 皮肤上皮中过表达 *Ovol2* 的小鼠则表现出祖细胞过早分化, 同时区域变小。 *Ovol1/Ovol2* 敲除的表皮细胞不能进行  $\alpha$ -catenin 驱动的肌动蛋白细胞骨架重组和黏附成熟, 其变化类似于EMT。

KITAZAWA等<sup>[22]</sup>发现, *OVOL2* 是一种新的维持人角膜上皮细胞 (corneal epithelium cell, CEC) 转录程序的转录因子, *OVOL2* 主要通过抑制间质基因而发挥作用。 *OVOL2* 通过抑制神经外胚层细胞间质基因的表达, 同时激活上皮基因从而诱导CEC的转

录程序。这一过程可能是由上皮和间质基因之间的相互抑制调节的。

WATANABE等<sup>[4]</sup>研究表明,通过转录因子Ovol2限制乳腺上皮细胞的EMT是发育过程中形态发生和再生所必需的。敲除Ovol2阻碍了乳腺导管的形态发生并耗尽了干细胞和祖细胞库,导致上皮细胞在体内发生EMT而成为非上皮细胞类型。Ovol2直接抑制许多EMT相关的诱导因子,Ovol2缺失导致上皮细胞对TGF- $\beta$ 的反应从生长停滞切换到EMT。

HONG等<sup>[23]</sup>研究发现,Ovol2-Zeb1相互抑制回路控制着上皮和间质状态之间的双向、多步骤转化。

HAENSEL等<sup>[24]</sup>发现,缺失Ovol2的表皮角质形成细胞和隆起毛囊干细胞在培养过程中无法扩增,并呈现出与EMT增强、增殖减弱相一致的分子改变,而同时敲除Zeb1可以恢复表皮角质形成细胞和隆起毛囊干细胞的定向迁移。研究表明,Ovol2-Zeb1-EMT调控回路在控制上皮干细胞和祖细胞定向迁移、促进成人上皮再生和修复方面具有重要作用。

## 2.5 心血管系统

Ovol2缺陷小鼠在胚胎期(E9.5~E10.5)死亡,其原因是胚胎血管生成和心脏发育产生缺陷,表明Ovol2在胚胎发生早期的血管生成中起着至关重要的作用<sup>[2]</sup>。

## 3 OVOL2在癌症中的作用

ROCA等<sup>[5]</sup>在前列腺癌细胞中发现过表达OVOL2可以诱导间质-上皮转化(mesenchymal-epithelial transition, MET),并在917株肿瘤细胞系中进行了验证,随后通过生物信息学方法发现,OVOLs和其他转录因子(如API、STAT1、STAT3、NFKB1)在MET/EMT中具有重要的作用<sup>[6]</sup>。因此,OVOLs可能在癌症中发挥更广泛的作用。

### 3.1 肝癌

在肝细胞癌中,OVOL2在正常癌旁组织中的表达水平显著高于癌组织,Kaplan-Meier分析显示,OVOL2低表达的肝细胞癌患者总体生存率明显较低。OVOL2可能通过抑制EMT来抑制肝癌细胞的侵袭和转移<sup>[7]</sup>。

肝母细胞瘤(hepatoblastoma, HB)患者预后较差,表现为淋巴结转移、血管浸润及波形蛋白高表达。过表达的POSTN(perioestin)可增强HB细胞的迁移和黏附能力,POSTN通过激活MAPK/ERK通路,

下调OVOL2表达,从而促进EMT相关蛋白(如Snail)的表达<sup>[25]</sup>。

### 3.2 鼻咽癌

QI等<sup>[10]</sup>发现,敲除上皮样鼻咽癌细胞中的OVOL2可部分激活EMT程序,并显著促进肿瘤的干性和转移表型的形成。相反,在间质样细胞中异位表达OVOL2可导致上皮表型的恶性肿瘤减少。OVOL2是在鼻咽癌跖骨细胞模型中表达下调最显著的EMT相关转录因子。OVOL2的低水平与鼻咽癌患者的总生存率较低相关,其表达水平降低是由启动子甲基化引起的。

### 3.3 骨肉瘤

OVOL2过表达与骨肉瘤的临床分级( $P=0.02$ )和复发转移( $P=0.02$ )相关。体外实验结果表明,OVOL2过表达可抑制骨肉瘤细胞(SW1353、MG-63)的迁移和侵袭,并调节MET相关蛋白的表达水平。OVOL2通过与ZEB1启动子结合而抑制其表达<sup>[26]</sup>。

### 3.4 乳腺癌

我们发现,OVOL2通过多种机制调控TGF- $\beta$ 信号通路从而抑制EMT,进而减弱乳腺癌细胞的侵袭能力<sup>[9]</sup>。ZHANG等<sup>[27]</sup>最近发现,OVOL2是PARP1[poly(ADP-ribose) polymerase 1]的一种新的底物,多聚(ADP-核糖基)化修饰的OVOL2可以诱导肿瘤细胞死亡从而抑制乳腺癌细胞的生长。

### 3.5 结直肠癌

我们的研究发现,OVOL2在人结直肠癌中的表达下调,机理研究表明OVOL2通过募集HDAC到TCF4/ $\beta$ -catenin复合物来抑制WNT信号通路,从而抑制EMT相关基因SLUG等的表达,进而减弱结直肠癌细胞的侵袭性<sup>[8]</sup>。

### 3.6 皮肤癌

研究表明,通过调节c-Myc的表达,OVOL1-OVOL2轴协同调控皮肤鳞状细胞癌的侵袭<sup>[28]</sup>。光化性角化病(actinic keratosis, AK)发展为皮肤鳞状细胞癌(cutaneous squamous cell carcinoma, cSCC)比较罕见。MURATA等<sup>[29]</sup>发现,OVOL2在AK细胞中表达上调,而在cSCC细胞中表达下调,相应地,ZEB1在AK中表达下调,而在cSCC中表达上调,OVOL2和ZEB1在AK和cSCC中的表达呈负相关,提示OVOL2抑制ZEB1的表达,并可能抑制AK发展为cSCC。

### 3.7 肺癌

WANG等<sup>[30]</sup>在肺癌细胞A549中过表达

OVOL2, 实验结果表明E-cadherin的表达水平升高, 而Vimentin和TWIST1的表达水平下降。OVOL2通过直接与TWIST1的启动子结合来抑制其转录。划痕和Transwell实验表明, OVOL2减弱了A549细胞的迁移和侵袭能力。

#### 4 讨论与展望

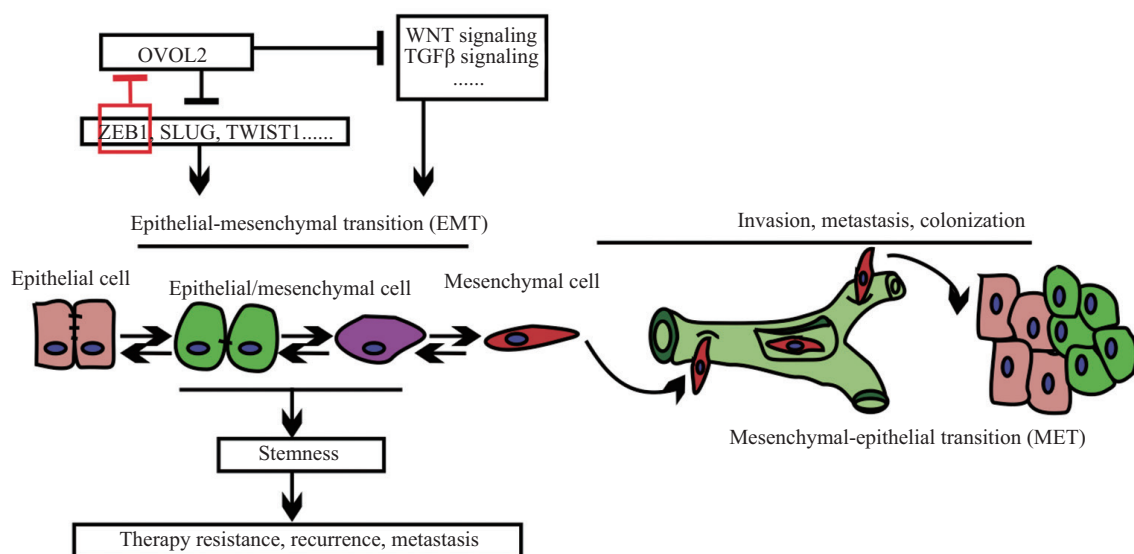
OVOL2在多种恶性肿瘤中低表达, 其表达水平与恶性肿瘤的侵袭性转移能力呈负相关, 但与患者的总生存率呈正相关。分子机制研究表明, OVOL2作为转录因子, 可以抑制大量EMT相关基因(如ZEB1、SLUG、TWIST1等)的表达<sup>[23,25,29]</sup>。此外, OVOL2还可以抑制EMT相关的信号通路(如WNT、TGF- $\beta$ 等<sup>[8-9]</sup>), 从而抑制肿瘤细胞的EMT、侵袭和转移(图1)。

EMT在胚胎发生和伤口愈合中发挥关键作用, 肿瘤细胞通过重新激活EMT程序(抑制上皮细胞表型并获得间质细胞表型), 从而获得恶性表型, 如迁移、侵袭、抵抗失巢凋亡、化疗耐药和肿瘤发生<sup>[31]</sup>。

EMT在乳腺癌干细胞起源中的作用具有争议性, 第一种理论认为正常干细胞的自我更新和分化通路失调可以引起乳腺癌干细胞的产生, 正常干细胞因为存活期长而更容易发生突变和致癌性转化, 因此, 肿瘤干细胞和正常干细胞具有很多相似性<sup>[32-34]</sup>。AL-HAJJ等<sup>[35]</sup>认为, 乳腺癌干细胞可能起源于basal乳腺干

祖细胞, 因为basal细胞表面分子表型和他们发现的干细胞类似。第二种理论认为乳腺癌干细胞来源于EMT。发生EMT的细胞更易于发生恶性转化, 而且其有很多生物学特征、行为与正常干细胞、肿瘤干细胞相似<sup>[36]</sup>, WEINBERG研究团队<sup>[37-38]</sup>报道, 在上皮细胞中诱导EMT会使其获得干细胞特性。来自正常组织和癌组织的CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-low</sup>细胞表达众多与EMT相关的基因, 发生EMT的细胞形成乳腺球的能力是对照组细胞的10倍之多, 提示发生EMT的细胞具有更强的致瘤性<sup>[39]</sup>。我们也发现, 过表达OVOL2能够显著抑制乳腺癌干细胞相关的一些特性, 但是其分子机制有待进一步研究; QI等<sup>[10]</sup>通过对EMT程度不同的细胞亚群进行分析比较, 发现中等程度的EMT与癌细胞干性相关, 而极端程度的EMT与鼻咽癌细胞耐药和侵袭相关, 敲除OVOL2的主要靶点ZEB1可以逆转EMT, 并不能消除OVOL2敲除细胞的干性优势(stemness advantage), 但可降低其侵袭能力。以上研究表明, OVOL2对肿瘤细胞干性的调节还有其他机制。

转录因子的突变或表达失调导致其调控的基因异常表达, 从而在多种癌症的发生和发展中发挥重要作用, 而抑制转录因子-辅因子及转录因子-DNA相互作用的药物已处于临床前或临床研究中<sup>[40]</sup>。OVOL2抑制的EMT相关基因中包括ZEB1等转录因子, ZEB1反过来也可以抑制OVOL2的表达, 它们组成双负反馈调节环(图1)。因此, OVOL2-ZEB1轴



箭头表示促进, T形表示抑制。红色T形突出显示只有ZEB1可以负反馈抑制OVOL2。

Arrows indicate promotion, and T-shapes indicate inhibition. The red T-shape highlights that only ZEB1 can negatively feedback suppress OVOL2.

图1 OVOL2调节肿瘤侵袭转移的机理

Fig.1 Mechanism of OVOL2 regulating tumor invasion and metastasis

是阻断恶性肿瘤进展的一个潜在靶点, 恢复或提高OVOL2的表达水平为治疗某些恶性肿瘤提供了新策略。

### 参考文献 (References)

- [1] MACKAY D R, HU M, LI B, et al. The mouse *Ovol2* gene is required for cranial neural tube development [J]. *Dev Biol*, 2006, 291(1): 38-52.
- [2] UNEZAKI S, HORAI R, SUDO K, et al. *Ovol2/Movo*, a homologue of *Drosophila ovo*, is required for angiogenesis, heart formation and placental development in mice [J]. *Genes Cells*, 2007, 12(6): 773-85.
- [3] LI S, YANG J. *Ovol* proteins: guardians against EMT during epithelial differentiation [J]. *Dev Cell*, 2014, 29(1): 1-2.
- [4] WATANABE K, VILLARREAL-PONCE A, SUN P, et al. Mammary morphogenesis and regeneration require the inhibition of EMT at terminal end buds by *Ovol2* transcriptional repressor [J]. *Dev Cell*, 2014, 29(1): 59-74.
- [5] ROCA H, HERNANDEZ J, WEIDNER S, et al. Transcription factors *OVOL1* and *OVOL2* induce the mesenchymal to epithelial transition in human cancer [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e76773.
- [6] ROCA H, PANDE M, HUO J S, et al. A bioinformatics approach reveals novel interactions of the *OVOL* transcription factors in the regulation of epithelial-mesenchymal cell reprogramming and cancer progression [J]. *BMC Syst Biol*, 2014, 8: 29.
- [7] FU H, QI L, CHEN L, et al. Expression of *Ovol2* is related to epithelial characteristics and shows a favorable clinical outcome in hepatocellular carcinoma [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 5963-73.
- [8] YE G D, SUN G B, JIAO P, et al. *OVOL2*, an inhibitor of WNT signaling, reduces invasive activities of human and mouse cancer cells and is down-regulated in human colorectal tumors [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(3): 659-71, e16.
- [9] WU R S, HONG J J, WU J F, et al. *OVOL2* antagonizes TGF- $\beta$  signaling to regulate epithelial to mesenchymal transition during mammary tumor metastasis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(24): 39401-16.
- [10] QI X K, HAN H Q, ZHANG H J, et al. *OVOL2* links stemness and metastasis via fine-tuning epithelial-mesenchymal transition in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Theranostics*, 2018, 8(8): 2202-16.
- [11] LI B, DAI Q, LI L, et al. *Ovol2*, a mammalian homolog of *Drosophila ovo*: gene structure, chromosomal mapping, and aberrant expression in blind-sterile mice [J]. *Genomics*, 2002, 80(3): 319-25.
- [12] WELLS J, LEE B, CAI A Q, et al. *Ovol2* suppresses cell cycling and terminal differentiation of keratinocytes by directly repressing *c-Myc* and *Notch1* [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(42): 29125-35.
- [13] MASU Y, IKEDA S, OKUDA-ASHITAKA E, et al. Expression of murine novel zinc finger proteins highly homologous to *Drosophila ovo* gene product in testis [J]. *FEBS Lett*, 1998, 421(3): 224-8.
- [14] HAYASHI M, SHINOZUKA Y, SHIGENOBU S, et al. Conserved role of *Ovo* in germline development in mouse and *Drosophila* [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40056.
- [15] CHIZAKI R, YAO I, KATANO T, et al. Restricted expression of *Ovol2/MOVO* in XY body of mouse spermatocytes at the pachytene stage [J]. *J Androl*, 2012, 33(2): 277-86.
- [16] TANIGUCHI H, KATANO T, NISHIDA K, et al. Expression of *hOvol2* in the XY body of human spermatocytes [J]. *Andrologia*, 2017, 49(1): e12599.
- [17] SUN J, LIN Y, WU J. Long non-coding RNA expression profiling of mouse testis during postnatal development [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e75750.
- [18] ZHANG T, ZHU Q, XIE Z, et al. The zinc finger transcription factor *Ovol2* acts downstream of the bone morphogenetic protein pathway to regulate the cell fate decision between neuroectoderm and mesendoderm [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(9): 6166-77.
- [19] ZHU D, HOLZ S, METZGER E, et al. Lysine-specific demethylase 1 regulates differentiation onset and migration of trophoblast stem cells [J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3174.
- [20] BAI R, KUSAMA K, NAKAMURA K, et al. Down-regulation of transcription factor *OVOL2* contributes to epithelial-mesenchymal transition in a noninvasive type of trophoblast implantation to the maternal endometrium [J]. *FASEB J*, 2018, 32(6): 3371-84.
- [21] LEE B, WATANABE K, HAENSEL D, et al. Overexpression of transcription factor *Ovol2* in epidermal progenitor cells results in skin blistering [J]. *J Invest Dermatol*, 2017, 137(8): 1805-8.
- [22] KITAZAWA K, HIKICHI T, NAKAMURA T, et al. *OVOL2* maintains the transcriptional program of human corneal epithelium by suppressing epithelial-to-mesenchymal transition [J]. *Cell Rep*, 2016, 15(6): 1359-68.
- [23] HONG T, WATANABE K, TA C H, et al. An *Ovol2-Zeb1* mutual inhibitory circuit governs bidirectional and multi-step transition between epithelial and mesenchymal states [J]. *PLoS Comput Biol*, 2015, 11(11): e1004569.
- [24] HAENSEL D, SUN P, MACLEAN A L, et al. An *Ovol2-Zeb1* transcriptional circuit regulates epithelial directional migration and proliferation [J]. *EMBO Rep*, 2019, 20(1): e46273.
- [25] CHEN L, TIAN X, GONG W, et al. Periostin mediates epithelial-mesenchymal transition through the MAPK/ERK pathway in hepatoblastoma [J]. *Cancer Biol Med*, 2019, 16(1): 89-100.
- [26] LIU J, WU Q, WANG Y, et al. *Ovol2* induces mesenchymal-epithelial transition via targeting *ZEB1* in osteosarcoma [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 2963-73.
- [27] ZHANG R, HONG J J, YANG Q, et al. Poly(ADP-ribosylation) of *OVOL2* regulates aneuploidy and cell death in cancer cells [J]. *Oncogene*, 2019, 38(15): 2750-66.
- [28] ITO T, TSUJI G, OHNO F, et al. Potential role of the *OVOL1-OVOL2* axis and *c-Myc* in the progression of cutaneous squamous cell carcinoma [J]. *Mod Pathol*, 2017, 30(7): 919-27.
- [29] MURATA M, ITO T, TANAKA Y, et al. *OVOL2*-mediated *ZEB1* downregulation may prevent promotion of actinic keratosis to cutaneous squamous cell carcinoma [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(3): 618.
- [30] WANG Z H, LI Z, HU M, et al. *Ovol2* gene inhibits the epithelial-to-mesenchymal transition in lung adenocarcinoma by transcriptionally repressing *Twist1* [J]. *Gene*, 2017, 600: 1-8.
- [31] CHAFFER C L, SAN JUAN B P, LIM E, et al. EMT, cell plastic-

- ity and metastasis [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2016, 35(4): 645-54.
- [32] WU X Z. Origin of cancer stem cells: the role of self-renewal and differentiation [J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(2): 407-14.
- [33] GINESTIER C, HUR M H, CHARAFE-JAUFFRET E, et al. ALDH1 is a marker of normal and malignant human mammary stem cells and a predictor of poor clinical outcome [J]. *Cell Stem Cell*, 2007, 1(5): 555-67.
- [34] PONTI D, COSTA A, ZAFFARONI N, et al. Isolation and *in vitro* propagation of tumorigenic breast cancer cells with stem/progenitor cell properties [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(13): 5506-11.
- [35] AL-HAJJ M, WICHA M S, BENITO-HERNANDEZ A, et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(7): 3983-8.
- [36] MOREL A P, LIEVRE M, THOMAS C, et al. Generation of breast cancer stem cells through epithelial-mesenchymal transition [J]. *PLoS One*, 2008, 3(8): e2888.
- [37] BATTULA V L, SHI Y, EVANS K W, et al. Ganglioside GD2 identifies breast cancer stem cells and promotes tumorigenesis [J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(6): 2066-78.
- [38] BATTULA V L, EVANS K W, HOLLIER B G, et al. Epithelial-mesenchymal transition-derived cells exhibit multilineage differentiation potential similar to mesenchymal stem cells [J]. *Stem Cells*, 2010, 28(8): 1435-45.
- [39] MANI S A, GUO W, LIAO M J, et al. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells [J]. *Cell*, 2008, 133(4): 704-15.
- [40] BUSHWELLER J H. Targeting transcription factors in cancer - from undruggable to reality [J]. *Nat Rev Cancer*, 2019, 19(11): 611-24.