

CUEDC2 在肿瘤中的表达及作用机制的研究进展

孙佳鑫¹,程海东²,郝钦²,侯明星^{2*}

(1. 内蒙古医科大学,呼和浩特 010050; 2. 内蒙古医科大学附属第一医院胃肠外科,呼和浩特 010050)

中图分类号:R73-3

文献标识码:A

文章编号:1006-2084(2018)16-3171-06

摘要:随着医疗技术的不断进步,有关肿瘤的研究也不断地深入,发现 CUE 结构域 2(CUEDC2)可通过泛素蛋白酶体途径促进黄体酮受体降解,抑制乳腺癌的进展。随着学者们的不断研究,发现其也可能通过核因子 κ B、Janus 激酶-信号转导及转录激活因子等信号通路对肿瘤发生发展进行调控,也可通过参与影响沃伯格效应最终影响肿瘤细胞的代谢。CUEDC2 在乳腺癌、结直肠癌中高度表达,在肺癌、胶质瘤中则呈现出低表达状态。CUEDC2 在不同肿瘤中呈现出差异性表达,根据现有的文献报道,针对 CUEDC2 参与肿瘤发生发展的具体机制的研究进展进行综述。

关键词:肿瘤;CUE 结构域 2;信号转导;肿瘤代谢

Research Progress in Expression and Mechanism of CUEDC2 in Tumors SUN Jiaxin¹, CHENG Haidong², HAO Qin², HOU Mingxing². (1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China; 2. Department of Gastrointestinal Surgery, Inner Mongolia Medical University Affiliated Hospital, Hohhot 010050, China)

Abstract: With the continuous advancement of medical technology, the research on tumors has been continuously deepened. It has been found that CUE domain containing 2(CUEDC2) can promote the degradation of progesterone receptors and inhibit the progression of breast cancer through the ubiquitin-proteasome pathway. As scholars continue to study, it has been found that they may also regulate the development of tumors through signal pathways such as nuclear factor- κ B and Janus kinase-signal transducers and activators of transcription signaling pathways. It can also affect the metabolism of tumor cells ultimately by participating in influencing the Warburg effect. CUEDC2 is highly expressed in breast and colorectal cancers, and shows low expression in lung and gliomas. CUEDC2 shows differential expression in different tumors. Here is to make a review on the research progress on the specific mechanism of CUEDC2 involvement in tumorigenesis according to the existing literature reports.

Key words: Tumors; CUE domain containing 2; Signal transduction; Tumor metabolism

据国际癌症研究机构统计,全球的癌症的发病率和病死率呈现上升的趋势,其中肺癌的发病率最高,是最常见的肿瘤,其次是乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌、胃癌。胃癌是世界上常见的肿瘤,目前位居全球肿瘤发病率的第 5 位,肿瘤致死率的第 3 位^[1]。由于胃癌诊断水平局限性和治疗方式的差异,患者术后生存期较短。而胃癌发生发展的根本

原因是受多种因素影响的,如细胞周期、信号转导、细胞增殖等,一旦这些生理活动发生紊乱则会出现严重的后果,可能导致肿瘤的发生发展。CUE(coupling of ubiquitin conjugation to ER degradation)结构域 2(CUE domain containing 2, CUEDC2)是一种由含有 CUE 结构域的蛋白质,与肿瘤的发生发展具有相关性。随着对 CUEDC2 的研究不断深入,其在细胞中发挥调控作用逐渐被阐明,现将对 CUEDC2 在肿瘤中的作用机制进行综述。

1 CUEDC2 的生物学特性

CUEDC2 的生物学功能与其包含的 CUE 结构域有密切的关系。CUE 由 3 个 α 螺旋折叠组成,

DOI:10.3969/j.issn.1006-2084.2018.16.010

基金项目:内蒙古医科大学科技百万工联合项目(YKD2017KJBW [LH]002)

*通信作者 E-mail:hmx6412@163.com

其中的 MFP 基序与泛素发生作用,可降解折叠错误的蛋白质,使泛素化修饰更加准确,进而参与一系列生物学活动^[2]。崔佳梅等^[3]证明 CUE 结构域位于第 144 ~ 187 位的氨基酸序列,包含 57 个氨基酸残基,由 171 个碱基构成编码序列,并通过实验证明含有 CUE 结构域的 CUEDC2 蛋白在机体内泛素化通路中发挥重要作用。

CUEDC2 的分子量约为 32 000,是由 287 个氨基酸组成的酸性蛋白质,可广泛地表达于人体的组织和器官中,特别是在大脑、心脏和乳腺中高表达,是一种具有参与细胞周期、信号通路、炎症和肿瘤发生的蛋白质,并高度表达于乳腺癌、结直肠癌等多种肿瘤中^[4]。

2 CUEDC2 与肿瘤的相关性

癌症是一种复杂的疾病。影响肿瘤发生的因素很多,包括基因突变和染色体不稳定性,导致基因错配,表达出相应的功能蛋白,进一步促进肿瘤的发生发展。其中 CUEDC2 作为一种功能蛋白广泛表达于人体组织中,CUEDC2 高表达于肿瘤细胞胞质中,进一步证实了 CUEDC2 在乳腺癌、结直肠癌等肿瘤的发生发展中具有重要性和密切的关联。

2.1 CUEDC2 对乳腺癌的作用

乳腺癌的发生发展一直威胁着女性的健康,是女性最常见的恶性肿瘤之一。于 2007 年我国学者报道,CUEDC2 通过不依赖配体的方式与黄体酮受体相互作用,并证实通过泛素蛋白酶体途径促进黄体酮受体的降解,同时也可以抑制黄体酮受体的转录活性并阻断黄体酮信号转导,进而抑制乳腺癌的进展^[5]。CUEDC2 也可影响雌激素受体,导致雌激素受体降解,是乳腺癌对内分泌治疗产生耐药的重要原因^[6]。

郑良楷等^[7]研究表明,CUEDC2 高度表达于乳腺浸润性导管癌、乳腺导管内癌中,阳性率分别为 72.8% 和 63.3%,明显高于正常乳腺组织。并发现 CUEDC2 的表达与 Ki-67 肿瘤增殖标志物的表达、人表皮生长因子受体 2 基因表达呈正相关,证实了 CUEDC2 的表达与乳腺癌的发生发展有关,其高表达是预后不良的预测因子。李彦姝等^[8]通过对于人乳腺肿瘤细胞 MCF-7 的研究发现过表达的 CUEDC2 蛋白能够下调上皮钙黏素的表达,使乳腺肿瘤细胞由上皮-间充质转化,更利于乳腺肿瘤细胞的转移侵袭。通过实验的进一步探索,在乳腺癌

MCF-7 细胞中过表达 CUEDC2,并检测出 CUEDC2 能够促进胞内磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt) 信号通路活化,进而引起乳腺癌细胞系增殖能力增强^[9]。Pan 等^[10]通过大量乳腺癌患者标本的研究,发现 CUEDC2 与雌激素受体 α 的表达呈强烈的负相关,证明了 CUEDC2 的高度表达可降低对于他莫昔芬治疗的反应性,且增加了肿瘤复发的可能性,进一步证实了 CUEDC2 是乳腺癌内分泌治疗的关键因素。

2.2 CUEDC2 对结直肠癌的作用

随着人类的饮食习惯的改变,近年来结直肠癌的发病率呈逐年升高的趋势,在男性恶性肿瘤中排名第 3 位,女性恶性肿瘤中排名第 2 位^[1]。结直肠癌的发病较为隐秘,临床中确诊结直肠癌中有 20% ~ 25% 出现远处转移,其中肝转移最为常见^[11]。Chen 等^[12]证实, CUEDC2 是巨噬细胞功能的关键调节剂, CUEDC2 通过 miR-324-5p 途径的调控,与巨噬细胞的分化呈正相关。敲除小鼠 CUEDC2 则增加了其罹患结肠炎的发病率,并通过实验证实表达于患有结肠癌患者的巨噬细胞中,进而证实 CUEDC2 与结肠炎、结肠癌的发生具有相关性^[12]。故而探究结直肠癌侵袭转移机制并给予针对性治疗有重大意义。

胡时栋等^[13]经实验证实,人结肠癌细胞 LOVO、SW620 侵袭能力较强,并检测到 CUEDC2 蛋白在 LOVO、SW620 中 mRNA 表达明显增高。用免疫组织化学评分显示,结直肠癌淋巴转移患者 CUEDC2 免疫组织化学评分 ≥ 8 分,明显高于无淋巴转移的患者,证明了 CUEDC2 蛋白是结直肠癌发生淋巴转移的独立危险因素,说明 CUEDC2 可能对结直肠癌淋巴转移起到促进作用^[13-14]。

2.3 CUEDC2 对肺癌的作用

根据国际癌症研究机构统计,全球因肺癌死亡人数有 160 万人,是全球最常见的恶性肿瘤,虽然医疗技术不断地更新升级,但肺癌的发病率、病死率仍未能得到有效的控制、降低^[1]。肺癌的致癌作用可能与癌基因和抑癌基因有关,通过鉴别不同癌基因在肺癌中的表达,可能会获得肺癌新的治疗靶点和提高预后的生物标志物。

Sun 等^[15]发现在肺腺癌细胞系和肺腺癌组织中, CUEDC2 在信使 RNA 和蛋白质水平均降低,而低水平的 CUEDC2 蛋白表达与肺腺癌患者生存时

间较短相关,通过对于裸鼠的实验中发现, CUEDC2 可通过影响 PI3K/Akt 途径,而降低体外肺腺癌细胞的增殖并抑制裸鼠体内的肿瘤生长,而敲除 CUEDC2 基因后,其表达下降有助于肺腺癌肿瘤细胞的生长。

研究者证明了 CUEDC2 与肺癌相关性的同时,根据 CUEDC2 表达情况,进行生存分析实验,得出 CUEDC2 低表达的患者中位生存时间为 31 个月,而 CUEDC2 高表达的肿瘤患者中位生存时间为 61 个月,而这一生存时间的差异进一步证实 CUEDC2 与肺腺癌细胞增殖有关,有可能成为评估肺癌预后的生物学标志物^[15]。

2.4 CUEDC2 对胶质瘤的作用 尽管经过多年的基础研究和临床试验,胶质母细胞瘤仍然是人脑肿瘤中最致命的恶性肿瘤。尽管经过手术治疗、放疗、替莫唑胺化疗,患者的 5 年生存率没有得到明显的延长,复发率很高^[16]。胶质瘤干细胞是其发生发展的重要根源,而 Janus 激酶 1 (Janus kinase 1, JAK1) - 信号转导及转录激活因子 3 (signal transducers and activators of transcription 3, STAT3) (p-STAT3, STAT3) 通路对于胶质瘤干细胞具有重要的调控作用^[17-18]。

Li 等^[19]通过研究证明 CUEDC2 的表达在胶质瘤组织和胶质瘤细胞系中低于对照组正常组织和星形胶质细胞。下调内源性 CUEDC2 在神经胶质瘤 U251 细胞系中的表达促进了肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭和神经胶质瘤形成,同时,过度表达 CUEDC2 显示出相反的效果。进一步研究表明, CUEDC2 的过度表达抑制磷酸化 STAT3 的核易位,抑制 STAT3 的激活,而且, CUEDC2 的表达对核因子 κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 活化起到抑制作用。CUEDC2 的表达降低在胶质瘤中会导致转录因子 STAT3 和 NF- κ B 信号通路激活,对于胶质瘤的发生发展起到抑制作用^[19]。

3 CUEDC2 在肿瘤的发生发展中的作用机制

肿瘤的发生发展过程中,由于存在信号通路的异常调控、肿瘤特有的代谢方式以及有丝分裂过程中出现的染色体的错误分离等原因,使机体调控出现紊乱,进而出现异常的生理活动,导致肿瘤的不断增殖发展。其中 CUEDC2 的表达与肿瘤密切相关,作为重要的功能蛋白,其对于肿瘤调控机制的研究

意义重大。

3.1 NF- κ B 通路 NF- κ B 是一个具有特定序列的多效转录因子,由 c-Rel、RelB、p50、p52 和 p65 (RELA) 5 个成员组成,各成员间以同源的方式,或者异源形式保持以二聚体的形式存在^[20]。NF- κ B 的生物学特性受到严格的控制,一旦调节作用的紊乱,将会导致炎症的发生。

NF- κ B 信号通路是参与炎症反应的最重要的途径之一,其信号通路可能影响肿瘤的发生发展。CUEDC2 对 NF- κ B 激活,起到抑制肿瘤发生的作用。有研究发现正是因为敲除 CUEDC2 基因的小鼠缺乏 NF- κ B 通路的抑制剂,使得 NF- κ B 通路处于高度激活状态,故进一步证明了 CUEDC2 对于 NF- κ B 通路具有重要的调节作用^[21-22]。

当 NF- κ B 与其抑制剂 I κ B 相互作用后,处于无活性状态。I κ B 激酶 (inhibitor of NF- κ B kinase, IKK) 的活性调节是细胞外刺激激活 NF- κ B 的关键,若机体受到感染等因素的刺激下,活化 IKK,与 DNA 结合从而调控转录,导致炎症的发生^[20]。Li 等^[23]报道 CUEDC2 可与 IKK 的亚基 IKK α 和 IKK β 相互作用,并与蛋白磷酸酶 1 的亚单位 GADD34 作用,使 IKK 复合体 (IKK α 、IKK β 和 IKK γ 复合物) 去磷酸化,导致了 IKK 不能得到有效的活化,故 CUEDC2 是 IKK 激酶失活的主要调节剂。

有学者提出炎症可能与肿瘤的发生有关,通过建立结肠炎相关癌症模型中发现,IKK β 在肠上皮细胞中的缺失不会使炎症减轻,但会导致肿瘤发病率的显著降低,可见 IKK/NF- κ B 通路的特异性失活可减弱炎症相关瘤的形成^[24]。

3.2 JAK-STAT 信号通路调控 JAK-STAT 信号通路是由酪氨酸激酶相关受体、转录因子 STAT 和蛋白酪氨酸激酶 JAK 三个成分组成,是近年来发现的一条细胞因子受体活化介导的信号通路,参与免疫功能、细胞生长、分化和造血等许多重要生物学过程^[25-26]。信号通路的激活主要是由 JAK 将 STAT 磷酸化,STAT 以同源或异源二聚体形式转移入细胞核,结合 DNA,对靶基因进行调控^[27]。有学者证实,该通路持续活化可导致细胞的异常增殖和恶性转化,从而导致人类恶性肿瘤的发生发展^[28]。

现发现大多数人类恶性肿瘤中存在 JAK、STAT 的异常表达或过度激活,而 STAT 的激活与多个

信号通路传导有关,如表皮生长因子受体、白细胞介素 6、JAK 等^[29]。STAT3 在恶性肿瘤中表现为持续酪氨酸磷酸化的活化状态,使得相关靶基因表达失调,促进肿瘤细胞的增殖,诱导肿瘤的供血血管生成增加,最终导致恶性肿瘤的发生与发展,其中在白血病、淋巴瘤、乳腺癌等多种癌症中可检测出 STAT3 的异常持续性活化^[30-31]。有学者证实胃癌的发生发展与 JAK-STAT3 信号通路有关,将 JAK 抑制剂 AG-490 加入胃癌细胞株 AGS 细胞培养液中,可检测到 JAK2、STAT3、P-STAT3 蛋白表达显著降低,这进一步验证 JAK-STAT 信号通路对于胃癌的发生发展具有调控作用^[32]。

CUEDC2 抑制细胞因子诱导的 JAK1 和 STAT3 的磷酸化,并抑制 STAT3 转录活性。此外,通过实验发现 CUEDC2 与 SOCS3 基因具有协同作用, CUEDC2 通过增强与延伸蛋白 C 的结合来增加 SOCS3 的稳定性,从而抑制 JAK1/STAT3 信号转导,抑制肿瘤的发生发展^[33]。

3.3 CUEDC2 参与肿瘤的代谢 肿瘤细胞相对于正常细胞的一个主要特点是代谢方式的改变,它可通过胞质溶胶中的糖酵解供能,而不是通过线粒体中的三羧酸循环产生能量。在许多类型的癌细胞中,有氧糖酵解或是沃伯格(Warburg)效应明显增强^[34]。

Lin 等^[35]证明,结肠癌转移相关基因-1 是促进胃癌生长和转移的癌基因,它可通过上调己糖激酶、丙酮酸脱氢酶激酶和乳酸脱氢酶的活性,进而促进 Warburg 效应。有学者通过研究肝细胞癌过程中发现,抗凋亡蛋白聚合酶 14 可通过调节有氧糖酵解中的丙酮酸激酶 M2 异构体的活性,进而促进肿瘤细胞的 Warburg 效应,使患有肝细胞癌的患者预后较差^[36]。Ma 等^[37]证实了 Lin28/let-7 轴可调节参与 PDK1 的活性,可促进肿瘤细胞中的有氧糖酵解或 Warburg 效应,进而调节肿瘤细胞的代谢。

Zhong 等^[38]调查了 CUEDC2 在癌细胞代谢调控中的潜在作用, CUEDC2 可通过稳定糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)来促进葡萄糖转运蛋白 3(glucose transporter 3, GLUT3)的表达, GR 结合 GLUT3 并激活其在癌细胞中的转录, CUEDC2 还可以通过保护 14-3-3f 蛋白质的稳定性,使其在肿瘤细胞中诱导乳酸脱氢酶 A(lactate dehydrogenase A,

LDHA)的活化,增加肿瘤细胞对葡萄糖的摄取和乳酸的产生,进一步研究发现, CUEDC2, GR/GLUT3 和 14-3-3f/LDHA 在肝细胞癌中高表达,是促进肿瘤细胞的有氧糖酵解重要途径。

3.4 CUEDC2 参与有丝分裂的调控 细胞的有丝分裂是一个复杂而严密的生物过程,已知蛋白质有顺序的降解可促进有丝分裂的进行^[39]。在有丝分裂期间, APC/C 是参与蛋白质降解的主要调节因子,它是一种多亚基 E3 泛素连接酶,它主要由 CDC20 和 CDH1 基因进行激活^[40]。纺锤体结合检查点(spindle assembly checkpoint, SAC)具有监测机制,当着丝粒尚未结合到纺锤体时,由有丝分裂阻滞缺陷蛋白 2(mitotic arrest deficient 2, Mad2)、BubR1(Mad3)、有丝分裂蛋白 Bub3 结合形成有丝分裂检查点复合体,抑制 APC/C-CDC20 活性;一旦着丝粒结合纺锤体, SAC 失活,有丝分裂检查点复合体与 CDC20 分离,姐妹染色体分离,使有丝分裂由中期进入后期^[41]。

CUEDC2 是一种细胞调节剂,有丝分裂期间, CUEDC2 被周期蛋白依赖性激酶 1 磷酸化,它可促进 SAC 的失活,并可调控 SAC 抑制 APC/C 的活性。使有丝分裂从中期到晚期的延迟性过渡。CUEDC2 的磷酸化还可与 CDC20 结合,使 Mad2 从 APC/C-CDC20 复合物的解离,并促进 APC/C 的活化, CUEDC2 过度表达导致 APC/C 的早期激活,导致染色体的错误分离和形成非整倍体,这些结果提示, CUEDC2 是有丝分裂进行的关键调节剂,并且 CUEDC2 失调可能有助于肿瘤的发展^[42]。CUEDC2 还可以结合 CDH1,抑制 APC/C-CDH1 的活性,从而稳定细胞周期蛋白 A 和促进细胞周期 G₁ 期到 S 期的转化。但当在紫外线照射下,出现细胞的 DNA 损伤时,通过胞外信号调节蛋白激酶 1/2 磷酸化经过泛素化途径使 CUEDC2 蛋白降解,激活 APC/C-CDH1 的活性,可以使细胞周期停滞于 G₁ 期,进而产生一个 DNA 修复的时间,避免了基因组的不稳定和肿瘤的发生^[43]。

4 小结

CUEDC2 是一种具有调控功能的蛋白,主要体现在调控炎症、肿瘤的发生发展、调控肿瘤靶向药物的耐药性等作用,并在肿瘤的发生发展中扮演重要的作用,但还有很多功能未被发现。CUEDC2 已经

被证明参与炎症和肿瘤中的作用。作为细胞活动的关键调节剂, CUEDC2 还在肿瘤的发生中扮演着重要的角色, 其与乳腺癌、结直肠癌、胶质瘤等癌症的发生具有相关性, 特别与乳腺癌的发生密切相关。但 CUEDC2 蛋白在肿瘤中的表达的差异性具体的参与机制还尚待研究, 而这些研究将是 CUEDC2 作为抗肿瘤药物靶向治疗的必要条件, 并能为未来的肿瘤治疗提供新的治疗策略。

参考文献

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5):359-386.
- [2] Kang RS, Daniels CM, Francis SA, *et al.* Solution structure of a CUE-ubiquitin complex reveals a conserved mode of ubiquitin binding[J]. *Cell*, 2003, 113(5):621-630.
- [3] 崔佳梅, 张明, 张学敏, 等. CUEDC2 中 CUE 结构域的表达纯化及结构初探[J]. *生物技术通讯*, 2011, 22(4):509-512.
- [4] Man J, Zhang X. CUEDC2: An emerging key player in inflammation and tumorigenesis[J]. *Protein Cell*, 2011, 2(9):699-703.
- [5] Zhang PJ, Zhao J, Li HY, *et al.* CUE domain containing 2 regulates degradation of progesterone receptor by ubiquitin-proteasome[J]. *EMBO J*, 2007, 26(7):1831-1842.
- [6] Musgrove EA. Estrogen receptor degradation: A CUE for endocrine resistance? [J]. *Breast Cancer Res*, 2011, 13(4):312-313.
- [7] 郑良楷, 黄宗涌, 田瑞华, 等. 乳腺浸润性导管癌组织 CUEDC2 表达及其分子分型的意义[J]. *诊断病理学杂志*, 2016, 23(11):862-866.
- [8] 李彦姝, 汤丽娜, 张红艳, 等. CUEDC2 通过上皮-间质转化促进人乳腺癌 MCF-7 细胞侵袭转移[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(11):1681-1683.
- [9] 李彦姝, 高云玲, 张红艳, 等. CUEDC2 通过活化 PI3K/Akt 信号通路促进乳腺癌细胞的生长[J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 25(2):183-185.
- [10] Pan X, Zhou T, Tai YH, *et al.* Elevated expression of CUEDC2 protein confers endocrine resistance in breast cancer[J]. *Nat Med*, 2011, 17(6):708-714.
- [11] Watt DG, Horgan PG, Mcmillan DC. Comment on "Prognostic performance of inflammation-based prognostic indices in patients with resectable colorectal liver metastases" [J]. *Med Oncol*, 2015, 32(5):1-2.
- [12] Chen Y, Wang SX, Mu R, *et al.* Dysregulation of the miR-324-5p-CUEDC2 axis leads to macrophage dysfunction and is associated with colon cancer[J]. *Cell Rep*, 2014, 7(6):1982-1993.
- [13] 胡时栋, 胡子龙, 邹贵军, 等. CUEDC2 在不同侵袭转移能力结直肠癌细胞系中的表达[J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2017, 57(2):34-38.
- [14] 胡时栋, 胡子龙, 邹贵军, 等. CUE 结构域 2 表达与结直肠癌淋巴结转移的关系探讨[J]. *解放军医学院学报*, 2017, 38(5):399-401.
- [15] Sun L, Bai L, Lin G, *et al.* CUEDC2 down-regulation is associated with tumor growth and poor prognosis in lung adenocarcinoma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(24):20685-20696.
- [16] Chen R, Cohen AL, Colman H. Targeted Therapeutics in Patients With High-Grade Gliomas: Past, Present, and Future [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2016, 17(8):1-11.
- [17] Chen J, McKay RM, Parada LF. Malignant Glioma: Lessons from Genomics, Mouse Models, and Stem Cells [J]. *Cell*, 2012, 149(1):36-47.
- [18] Yu H, Jove R. The STATs of cancer--new molecular targets come of age[J]. *Nat Rev Cancer*, 2004, 4(2):97-105.
- [19] Li F, Tang C, Jin D, *et al.* CUEDC2 suppresses glioma tumorigenicity by inhibiting the activation of STAT3 and NF- κ B signaling pathway[J]. *Int J Oncol*, 2017, 51(1):115-127.
- [20] Pede V, Rombout A, Vermeire J, *et al.* Expression of ZAP70 in chronic lymphocytic leukaemia activates NF- κ B signalling[J]. *Br J Haematol*, 2013, 163(5):621-630.
- [21] Allen IC, Wilson JE, Schneider M, *et al.* NLRP12 suppresses colon inflammation and tumorigenesis through the negative regulation of noncanonical NF- κ B signaling [J]. *Immunity*, 2012, 36(5):742-754.
- [22] Anand PK, Malireddi RK, Lukens JR, *et al.* NLRP6 Negatively Regulates Innate Immunity and Host Defense Against Bacterial Pathogens[J]. *Nature*, 2012, 488(7411):389-393.
- [23] Li HY, Liu H, Wang CH, *et al.* Deactivation of the kinase IKK by CUEDC2 through recruitment of the phosphatase PPI [J]. *Nat Immunol*, 2008, 9(5):533-541.
- [24] Greten FR, Eckmann L, Greten TF, *et al.* IKKbeta links inflammation and tumorigenesis in a mouse model of colitis-associated cancer[J]. *Cell*, 2004, 118(3):285-296.
- [25] Wang SW, Sun YM. The IL-6/JAK/STAT3 pathway: Potential therapeutic strategies in treating colorectal cancer (Review)[J]. *Int J Oncol*, 2014, 44(4):1032-1040.
- [26] Niwa Y, Kanda H, Shikauchi Y, *et al.* Methylation silencing of SOCS-3 promotes cell growth and migration by enhancing JAK/STAT and FAK signalings in human hepatocellular carcinoma[J]. *Oncogene*, 2005, 24(42):6406-6417.
- [27] Slattery ML, Lundgreen A, Kadlubar SA, *et al.* JAK/STAT/SOCS-signaling pathway and colon and rectal cancer[J]. *Mol Carcinog*, 2013, 52(2):155-166.
- [28] Ernst M, Najdovska M, Grail D, *et al.* STAT3 and STAT1 mediate IL-11-dependent and inflammation-associated gastric tumorigenesis in gp130 receptor mutant mice [J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(5):1727-1738.
- [29] Gao SP, Mark KG, Leslie K, *et al.* Mutations in the EGFR kinase domain mediate STAT3 activation via IL-6 production in human lung adenocarcinomas [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(12):3846-3856.
- [30] Al-Zaid-Siddiquee K, Turkson J. STAT3 as a target for inducing apoptosis in solid and hematological tumors[J]. *Cell Res*, 2008,

- 18(2):254-267.
- [31] Garcia R, Bowman TL, Niu G, *et al.* Constitutive activation of Stat3 by the Src and JAK tyrosine kinases participates in growth regulation of human breast carcinoma cells[J]. *Oncogene*, 2001, 20(20):2499-2513.
- [32] 邓雪松. JAK2/STAT3 信号通路在胃癌发病机制中的作用及 AG490 干预研究[J]. *现代医药卫生*, 2013, 29(5):681-682.
- [33] Zhang WN, Wang L, Wang Q, *et al.* CUEDC2 (CUE Domain-containing 2) and SOCS3 (Suppressors of Cytokine Signaling 3) Cooperate to Negatively Regulate Janus Kinase 1/Signal Transducers and Activators of Transcription 3 Signaling[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(1):382-392.
- [34] Compan V, Pierredon S, Vanderpene B, *et al.* Monitoring mitochondrial pyruvate carrier activity in real time using a BRET-based biosensor: Investigation of the Warburg effect [J]. *Mol Cell*, 2015, 59(3):491-501.
- [35] Lin L, Huang H, Liao W, *et al.* MACC1 supports human gastric cancer growth under metabolic stress by enhancing the Warburg effect[J]. *Oncogene*, 2015, 34(21):2700-2710.
- [36] Iansante V, Choy PM, Fung SW, *et al.* PARP14 promotes the Warburg effect in hepatocellular carcinoma by inhibiting JNK1-dependent PKM2 phosphorylation and activation [J]. *Nat Commun*, 2015, 10(6):7882-7897.
- [37] Ma X, Li C, Sun L, *et al.* Lin28/let-7 axis regulates aerobic glycolysis and cancer progression via PDK1[J]. *Nat Commun*, 2014, 10(5):5212-5225.
- [38] Zhong X, Tian S, Xiang Z, *et al.* CUE domain-containing protein 2 promotes the Warburg effect and tumorigenesis[J]. *EMBO Rep*, 2017, 18(5):809-825.
- [39] Nigg EA. Mitotic kinases as regulators of cell division and its checkpoints[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, 2(1):21-32.
- [40] Sullivan M, Morgan DO. Finishing mitosis, one step at a time[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(11):894-903.
- [41] Musacchio A, Salmon E. The spindle-assembly checkpoint in space and time [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(5):379-393.
- [42] Gao YF, Li T, Chang Y, *et al.* Cdk1-phosphorylated CUEDC2 promotes spindle checkpoint inactivation and chromosomal instability[J]. *Nat Cell Biol*, 2011, 13(8):924-933.
- [43] Zhang WN, Zhou J, Zhou T, *et al.* Phosphorylation-triggered CUEDC2 degradation promotes UV-induced G1 arrest through APC/C(Cdh1) regulation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(27):11017-11022.

收稿日期:2018-03-20 修回日期:2018-06-23 编辑:赵赫