

DJ-1 异常表达与肿瘤的研究进展

罗文^{1,2}, 董琳¹, 苏琦¹

(1. 南华大学肿瘤研究所 湖南省高校肿瘤细胞与分子病理学重点实验室, 湖南 衡阳 421001;

2. 湖南环境生物职业技术学院病理教研室)

摘要: 近年来, 研究显示 DJ-1 作为一种多功能蛋白在消化系统、呼吸系统、泌尿系统、生殖系统、神经内分泌系统等人类多种恶性肿瘤异常表达, 并且, 作为抑癌基因 PTEN 的主要抑制因子, 与肿瘤的发生、侵袭转移及预后等密切相关, 可能成为一个恶性肿瘤的诊断与治疗靶点。

关键词: DJ-1; 肿瘤; 临床病理

中图分类号: R730.23 **文献标识码:** A

2005 年, 本实验室运用蛋白质组学方法鉴定 DADS 诱导 HL-60 细胞分化的 18 种差异蛋白质, 其中 RNA 结合蛋白调节亚基 (RNA-binding protein regulatory subunit, DJ-1 protein) 表达明显下调^[1]。人类 DJ-1 基因 (又名 PARK7 基因) 位于染色体 1P36.2-P36.3, 全长约 24 kb, 包含 8 个外显子, 前 2 个外显子不参与编码, 可以被剪切掉; 外显子 2~7 为编码序列, 包含一个约 570 bp 的开放阅读框, 编码 189 个氨基酸的 DJ-1 蛋白。DJ-1 蛋白广泛表达于人体各种组织, 尤以睾丸、胰腺、肾脏、心脏、骨骼肌等组织中表达量较高。DJ-1 蛋白以二聚体形式参与 RNA 结合、神经保护、分子伴侣、雄性不育症等各种生理病理活动^[2]。

目前, DJ-1 作为一种多功能蛋白, 与肿瘤的关系引起了研究者的极大关注。大量研究证实, DJ-1 在多种肿瘤中表达异常, 在临床诊断与治疗中有望成为恶性肿瘤的一个潜在的标志物或治疗靶点。

1 DJ-1 在肿瘤中的异常表达

1.1 消化系统肿瘤

Kuramitsu 等^[3]采用蛋白质组学技术筛选低分化胃癌 OCUM-1、OCUM-2M、OCUM-2MLN、OCUM-

2D、OCUM-D3、OCUM-9 和 OCUM-12 细胞与正常组织差异蛋白发现 DJ-1 蛋白上调。Lei 等^[4]发现转移性结肠癌 SW620 细胞与原发性结肠癌 SW480 细胞的差异蛋白质有 6 个与转移有关的蛋白, 其中 DJ-1 表达增加。Wu 等^[5]采用 RT-PCR 和免疫组化检测显示, DJ-1 mRNA 与蛋白在肝癌分别表达 69.6% 和 58.7%, 明显高于癌旁组织的 39.1% 和 34.8%, 并与肿瘤被膜侵袭和门静脉血栓形成有关, 表明 DJ-1 表达可能在肝癌的侵袭转移起着重要作用。有人检测 149 例肝癌证明, DJ-1 在肝癌中明显高表达, 与手术前的 AFP、肝硬化、门静脉侵袭、分化、Edmondson 分级和预后密切相关, 提示 DJ-1 可能是肝癌预后的候选生物标志^[6]。但是, Zhang 等^[7]比较高分化早期肝癌和非癌邻近组织的差异蛋白表达, 显示 DJ-1 在早期肝癌组织表达下调, Western blot 与免疫组化验证表明 DJ-1 在肿瘤中低表达。免疫组化显示, 食管癌和淋巴结转移的食管癌 DJ-1 胞浆表达明显高于非肿瘤上皮细胞, 转移的食管癌具有明显的 DJ-1 核高表达, 而 DJ-1 核表达与较差预后有关。提示 DJ-1 在食管癌发生发展起着非常重要作用, 可用于食管癌预后的标志^[8]。Kawase 等^[9]采用蛋白质组学技术检测胆管癌与正常胆管的差异蛋白发现 DJ-1 蛋白上调, 并免疫印迹与免疫组化证实其高表达, DJ-1 可能成为胆管癌的候选标志与治疗靶点。He 等^[10]发现, DJ-1 在 68.5% 的胰腺癌高表达, 与肿瘤分期、侵袭转移和预后有关, 而沉默胰腺癌细胞 DJ-1 可体外减少癌细胞迁移侵袭和体内抑制转移。

1.2 呼吸系统肿瘤

Shen 等^[11]发现, DJ-1 在喉癌表达 71.95% 明显

收稿日期: 2012-10-12

基金项目: 国家自然科学基金 (81102854, 81100375, 31100935); 湖南省教育厅科学研究重点项目 (09A077)。

作者简介: 罗文, 硕士在读, 讲师, 研究方向: 胃癌防治的分子机制, E-mail: luowen8257@yahoo.com.cn. 通讯作者: 苏琦, 教授, 博士生导师, 研究方向: 胃癌发生及防治的分子机制, E-mail: suqi1945@yahoo.com.cn.

高于正常组织的 29.27%, 高分化喉癌与中分化喉癌分别表达 55.17% 与 81.13%, DJ-1 阳性表达患者生存率与时间 (20.3% 和 25.943 + 1.297 月) 明显低于 DJ-1 阴性表达患者 (87.0% 和 44.643 + 1.417 月), 表明 DJ-1 与分化、肿瘤分期和不良预后有关, 在喉癌的发生发展中起着重要作用。Zhu 等^[12] 显示, DJ-1 在喉癌表达 85.9% 明显高于正常喉黏膜的 55.5%, 并与肿瘤复发、颈部淋巴结转移和生存率有关。干扰喉癌 Hep-2 细胞 DJ-1 可导致抑制增殖、G₂/M 阻滞和促进凋亡, DJ-1 可能是喉癌预后不良的新的分子标记^[13-15]。Kim 等^[16] 显示, DJ-1 在 82.6% 非小细胞肺癌表达, 与复发有关。比较蛋白质组学发现, DJ-1 在高转移肺癌 Anip 973 细胞表达较低转移肺癌 AG-ZY83-a 细胞明显上调, 72.2% 的 NSCLC 组织 DJ-1 蛋白表达明显高于正常肺组织, 并与淋巴结转移显著有关, 提示 DJ-1 可能促进 NSCLC 转移^[17]。

1.3 泌尿生殖系统肿瘤

免疫组化分析 102 例膀胱癌 DJ-1 表达以及临床病理意义显示, DJ-1 高表达与组织学分级、临床分期和侵袭有关^[18]。Sitaram 等^[19] 发现 DJ-1 在 176 例肾细胞癌组织与肾细胞癌细胞明显表达升高。Lisitskaiia 等^[21] 显示, DJ-1 在前列腺癌表达较前列腺良性增生上调, 表明可能是鉴别良恶性前列腺肿瘤的候选的生物标记^[20]。噬菌体展示技术筛选并鉴定前列腺癌患者抗体发现 DJ-1 上调。大规模的组织芯片检测显示, DJ-1 在前列腺癌细胞浆与胞核高表达^[22]。

Arnouk 等^[23] 采用蛋白质组学技术检测宫颈癌与正常组织发现并免疫组化证明, DJ-1 蛋白在宫颈癌组织中表达明显增加, 可作为检测标志物。回顾性研究滋养层细胞疾病 95 例, DJ-1 mRNA 与蛋白在正常胎盘表达明显低于葡萄胎与绒毛膜癌, 表明 DJ-1 在转录和蛋白水平在滋养层细胞肿瘤高表达^[24]。Davidson 等^[25] 分析表明, DJ-1 在 87% 的卵巢癌渗出液、81% 原发性肿瘤和 80% 转移性肿瘤表达。检测化疗后肿瘤复发标本显示, 化疗后渗出液中 DJ-1 表达高于化疗前, 这种差异可反映肿瘤进展和化疗效果, 并与晚期卵巢癌更短生存率有关。然而, Chow 等^[26] 分析 36 例卵巢癌与 20 例正常卵巢组织发现 DJ-1 下调。免疫组化与原位杂交检测显示, 所有 314 例乳腺癌 DJ-1 mRNA 较临近非癌上皮高表达, 14.6% 导管原位癌 (DCIS) 与 53% 侵袭性导管癌 (IDC) DJ-1 表达低于临近非癌上皮。DJ-1 低表达与肿瘤大小、分化程度和预后差有关, 并且分泌

DJ-1 的 MDA-MB-231 细胞显示 DJ-1 低表达, 提示 DJ-1 mRNA 高表达而 DJ-1 低表达可能反映 DJ-1 分泌表达方式, 是 IDC 患者不良结局的前兆^[27]。

1.4 神经内分泌肿瘤

回顾性研究 40 例外科手术切除恶性胶质瘤, 大部分恶性胶质瘤 DJ-1 蛋白在胞浆而不是胞核中高表达, 并且 DJ-1 表达强度变化一直与 P53 核高表达一致, 而与 EGFR 扩增相反^[28]。免疫组化显示, DJ-1 在星形细胞瘤胞浆表达无差异, 而恶性胶质瘤 IV 级在胞核表达明显高于 III 级与 II 级, 并且 III 级与 II 级患者的全部生存率明显高于 IV 级, 证明星形细胞瘤患者的生存率与胞核表达有关^[29]。Krause 等^[30] 蛋白质组学发现滤泡性甲状腺癌 DJ-1 表达较滤泡性甲状腺腺瘤上调, DJ-1 是鉴别良恶性甲状腺肿瘤的重要标志, DJ-1 可能与滤泡性甲状腺瘤进展到滤泡性甲状腺癌有关。Zhang 等^[31] 分析 52 例正常甲状腺组织和 74 例甲状腺癌显示, DJ-1 特异性地在甲状腺癌表达, 而正常组织不表达。

1.5 其它肿瘤

本实验室发现 DADS 诱导 HL-60 细胞分化的差异蛋白质 DJ-1 上调后, 2008 年, Liu 等^[32] 进一步证明 DJ-1 在急性白血病患者标本和白血病细胞系中高表达, 可能与白血病发生和进展有关。Pardo 等^[33] 在检测高度与低度侵袭能力的葡萄膜黑色素瘤细胞显示, DJ-1 表达和分泌增加, 与黑色素瘤细胞迁移侵袭有关。

2 DJ-1 作用机制

2.1 负调控 PTEN

众所周知, PTEN 是一种抑癌基因, 在肿瘤发生发展中起着重要作用。大量研究表明, DJ-1 是 PTEN 主要的抑制因子, 在许多肿瘤发生发展的过程中负调控 PTEN。检测 149 例肝癌显示, DJ-1 高表达而 PTEN 低表达, 两者存在负相关^[6]。在乳腺癌, DJ-1 低表达可降低 PKB/Akt 磷酸化, 而 DJ-1 高表达可导致 PKB/Akt 高度磷酸化和增加细胞生存。DJ-1 表达与 PTEN 呈负相关, 而与 PKB/Akt 高度磷酸化呈正相关, DJ-1 是 PTEN 的抑制因子, 可能是肿瘤进展的标志^[16]。分析 102 例膀胱癌发现, DJ-1 高表达和 PTEN 缺失与侵袭和组织学分级呈负相关^[18]。Davidson 等^[23] 发现化疗后卵巢癌渗出液 DJ-1 高表达, 而 PTEN 在渗出液和实体瘤分别低表

达,与卵巢癌预后有关。研究 DJ-1 活性显示,DJ-1 可调控 PTEN 以及增殖与凋亡相关基因,与白血病发生有关^[32]。野生型 DJ-1 与突变型 C106-DJ-1 可直接结合 PTEN 和抑制 PTEN 磷酸化,当 H_2O_2 处理 NIH3T3 细胞时,DJ-1 C106 发生氧化,与 PTEN 结合增加,PTEN 活性下降,AKT 磷酸化增加,提示 DJ-1 氧化可调控 PTEN,导致细胞增殖和恶性转化^[34]。

2.2 抑制凋亡机制

研究发现,DJ-1 通过阻止 TRAIL 诱导 ROS 水平提高而抑制细胞凋亡,干扰 DJ-1 可明显致敏甲状腺癌细胞促进 TRAIL 诱导细胞凋亡,相反,高表达外源性 DJ-1 细胞则可抑制 TRAIL 诱导的细胞凋亡^[29]。另有报道,DJ-1 可通过与抑制 NF- κ B 活性的去泛素化酶 Cezanne 相互作用,导致 Cezanne 抑制,调控 IL-8 与 ICAM-1,增加 NF- κ B 核转位和细胞存活^[35]。

DJ-1 抗凋亡的机制可能与 Daxx 相关。野生型 DJ-1 能与 Daxx 结合,阻止 Daxx 从细胞核进入细胞质激活 ASK1 (apoptosis signal-regulating kinase1) 防止细胞凋亡^[36]。DJ-1 表达明显与 pAkt 有关,而核内表达与 Daxx 核表达相关,表明 PI3K 通路和 Daxx 调节凋亡在 DJ-1 介导食管癌进展中是重要的^[8]。

此外,DJ-1 可通过 p53 途径抑制凋亡。DJ-1 高表达可能在调控与滋养层细胞凋亡活性有关的 PTEN 和 p53 中起着作用^[22]。DJ-1 与 p53 紧密相关,p53 可阻止 DJ-1 聚集,反之,p53 缺失导致稳定和促进 DJ-1 表达。在恶性转化细胞伴有 p53 缺失时,出现 DJ-1 水平上调,AKT 活性提高。提示 DJ-1 在 p53 调节 AKT 通路和促进氧化应激中起着关键作用,DJ-1 可能是 p53 的靶点^[37]。DJ-1 可通过抑制耐化疗药物诱导凋亡的白血病 KG1a 细胞 p53 转录活性,作用于 Bax 的启动子区域,抑制 Bax 表达而抑制凋亡。沉默 DJ-1 基因可提高 p53 转录活性和上调 Bax 表达诱导凋亡。表明 DJ-1/P53 比值升高与抗凋亡有关,可能增加白血病死亡率的危险,而作为预后标志物^[38]。

2.3 促进侵袭转移

研究表明,DJ-1 表达可能在肝癌的侵袭转移起着重要作用^[5-6]。Lei 等^[4]显示,DJ-1 可促进结肠癌细胞侵袭转移与 PI3K-Akt-mTOR 通路有关。He 等^[10]发现,DJ-1 可通过 SRC/ERK/uPA 通路,提高 ERK 和 SRC 磷酸化水平,上调 uPA 表达,促进胰腺癌细胞迁移侵袭,而沉默 DJ-1 或抑制 ERK,可下调 uPA,消除胰腺癌细胞迁移侵袭。TGF- β 1 可上调 DJ-1 表达,而 DJ-1 高表达可降低 PTEN 表达,通过 PI3K

途径增加 Akt 活化与 vimentin 表达,诱导 EMT,促进细胞迁移侵袭^[39]。缺氧条件下,HIF1 的稳定主要依赖 PI3K/Akt/mTOR 信号通路。DJ-1 高表达作为 Akt 的正向调节子可调控低氧环境下 HIF1 的转录活性,DJ-1 缺失可抑制缺氧时各种 HIF1 敏感基因转录,并且,DJ-1 对维持 HIF1 稳定的 Akt 和 mTOR 的活性是重要的。特别是在缺氧环境下,DJ-1 可调节 AMPK 的活性。此外,DJ-1 可保护细胞免受缺氧诱导的细胞凋亡,对耐受低氧环境是必须的。提示 DJ-1 作为癌细胞的 HIF1 上游功能的活化因子,其致癌活性是通过调控 mTOR 和 AMPK 作用,DJ-1 基因功能的发现为肿瘤靶点治疗提供了有力证据^[40]。

2.4 调控 AR 转录活性

酵母双杂交证实,DJ-1 可直接与雄激素受体 (AR) 结合,调控 AR 转录活性,雄激素与抗雄激素调控 DJ-1 的亚细胞定位和与 AR 相互作用,免除雄激素治疗后表达上调,表明其可能与非雄激素依赖型前列腺癌有关,AR 的 DJ-1 介导调控可能促进非雄激素依赖型前列腺癌进展^[22]。

2.5 转录调节因子调控

分析 DJ-1 在卵巢癌表达与转录调节因子 Sp1 和 Sp3 之间的关系表明,DJ-1、Sp1 与 Sp3 mRNA 在卵巢癌渗出液、原发性肿瘤和转移性肿瘤分别表达 87%、92% 与 94%、81%、86% 与 92%、80%、85% 与 92%,DJ-1 与 Sp1 和 Sp3 表达呈正相关,表明 DJ-1 在卵巢癌高表达体内可通过 Sp1 与 Sp3 调控^[25]。

2.6 促进恶性转化

SV40 是肿瘤病毒,其早期基因产物大 T 抗原 (LT) 对 SV40 恶性转化活性非常重要。研究发现,DJ-1 属于 Ras 依赖癌基因,DJ-1 可直接与 LT 结合,上调恶性转化细胞的 c-Myc 表达水平,而用 LT 转化敲除 DJ-1 基因纤维母细胞未出现恶性转化灶,表明 DJ-1 对 SV40 转化是重要的^[41]。

3 DJ-1 与肿瘤诊断和治疗

由于 DJ-1 与肿瘤发生发展密切相关,因此,可能成为指导肿瘤诊断与治疗的重要指标。研究显示,DJ-1 在葡萄膜黑色素瘤中表达和分泌增加,检测患者血清 DJ-1 分泌可能成为是否侵袭的标志^[33]。检测胰腺癌患者和正常人血清 DJ-1 水平显示,胰腺癌患者明显高于健康人,并且与胰腺癌分化有关。RNA 干扰 DJ-1 可提高 gemcitabine 诱导胰腺癌细胞凋亡,

而 DJ-1 高表达失去对 gemcitabine 诱导胰腺癌细胞凋亡的敏感性。提示血清 DJ-1 水平可能是胰腺癌的生物标记, DJ-1 对胰腺癌药物抗性起着关键作用^[42]。有人对维甲酸敏感白血病 NB4 细胞与抵抗 MR2 细胞的差异蛋白质研究分析, 发现 DJ-1 蛋白高表达与维甲酸耐药有关^[43]。沉默 DJ-1 基因可导致白血病 K562 和 HL-60 细胞增殖抑制, 增强对化疗药物鬼臼乙叉甙的敏感性。DJ-1 与白血病发生有关, 可能是治疗白血病的靶点^[32]。采用蛋白质组学技术检测肺癌 A549 细胞和顺铂抵抗的 A549/DDP 细胞的蛋白质组发现, DJ-1 蛋白上调。免疫组化显示, DJ-1 在 67 例局部进展性 NSCLC 患者高表达, 与顺铂抵抗和预后不良有关。并且, 沉默 DJ-1 可增加顺铂对 A549/DDP 细胞增殖抑制作用。表明 DJ-1 可能在抵抗顺铂中起着重要作用, 可能是预测 NSCLC 顺铂治疗反应的一个新的生物标志^[44]。灵芝酸处理子宫颈癌 HeLa 细胞的差异蛋白质发现 DJ-1^[45]。Oda 等^[46] ELISA 检测乳腺癌乳头分泌液 DJ-1 蛋白的平均浓度显示, 47 例侵袭性导管癌为 22.4 ng/mL, 26 例导管原位癌为 18.6 ng/mL, 明显高于 63 例良性病变的 2.7 ng/mL。提示乳头分泌液高水平 DJ-1 对预测乳腺癌具有显著的临床价值。免疫组化与原位杂交显示, 虽然乳腺癌 DJ-1 mRNA 高表达, 但是乳腺癌 DJ-1 低表达, 与乳头分泌液高水平 DJ-1 有关。表明乳腺癌细胞体内分泌 DJ-1 蛋白, 其水平可能是伴有乳头分泌液的乳腺癌患者的标志。可洛伐它丁可通过调节 AKT 信号通路, 增加 PTEN 和降低 DJ-1 表达, 下调 pAkt, 抑制乳腺癌细胞增殖^[47]。研究显示, 圆叶葡萄提出物 (MSKE) 可通过 PI3K-AKT 和 MAPK 途径明显抑制前列腺癌细胞增殖与诱导凋亡, 其机制与 MSKE 减少 Akt 活性与转录, 促进 Akt 降解和下调 DJ-1 有关^[48]。

4 展望和结语

当前临床和实验资料均表明, DJ-1 在多数肿瘤中高表达, 参与肿瘤发生发展过程。关于 DJ-1 与肿瘤演进的关系, 目前存在有待解决的问题, DJ-1 作用的信号通路有哪些以及具体的调控机制; DJ-1 如何被调控, 包括翻译后修饰的可能作用, 如磷酸化、泛素化等对 DJ-1 定位及功能的影响。因此, 肿瘤细胞 DJ-1 的表达及作用机制尚未明确, 确定其是否能作为特异的治疗靶点, 有待深入研究。

参考文献:

- [1] He J, Su Q, Huang WG, et al. Proteomic initial Analysis of differentiation of human myeloid leukemia cells induced by diallyl disulfide[J]. FEBS J, 2005, 272 (Supl): 440-440.
- [2] 王娟, 谭晖, 苏琦. DJ-1 在肿瘤中作用的研究进展[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2011, 31(6): 527-530.
- [3] Kuramitsu Y, Baron B, Yoshino S, et al. Proteomic differential display analysis shows up-regulation of 14-3-3 sigma protein in human scirrhus-type gastric carcinoma cells [J]. Anticancer Res, 2010, 30(11): 4459-4465.
- [4] Lei Y, Huang K, Gao C, et al. Proteomics identification of ITGB3 as a key regulator in reactive oxygen species-induced migration and invasion of colorectal cancer cells [J]. Mol Cell Proteomics, 2011, 10(10): M110. 005397.
- [5] Wu F, Liang YQ, Huang ZM. The expression of DJ-1 gene in human hepatocellular carcinoma and its relationship with tumor invasion and metastasis [J]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi, 2009, 17(3): 203-206.
- [6] Liu S, Yang Z, Wei H, et al. Increased DJ-1 and its prognostic significance in hepatocellular carcinoma[J]. Hepatogastroenterology, 2010, 57(102-103): 1247-1256.
- [7] Zhang D, Lim SG, Koay ES. Proteomic identification of down-regulation of oncoprotein DJ-1 and proteasome activator subunit 1 in hepatitis B virus-infected well-differentiated hepatocellular carcinoma[J]. Int J Oncol, 2007, 31(3): 577-584.
- [8] Yuen HF, Chan YP, Law S, et al. DJ-1 could predict worse prognosis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2008, 17(12): 3593-3602.
- [9] Kawase H, Fujii K, Miyamoto M, et al. Differential LC-MS-based proteomics of surgical human cholangiocarcinoma tissues [J]. J Proteome Res, 2009, 8(8): 4092-4103.
- [10] He X, Zheng Z, Li J, et al. DJ-1 promotes invasion and metastasis of pancreatic cancer cells by activating SRC/ERK/uPA[J]. Carcinogenesis, 2012, 33(3): 555-562.
- [11] Shen Z, Ren Y, Ye D, et al. Significance and relationship between DJ-1 gene and surviving gene expression in laryngeal carcinoma[J]. Eur J Histochem, 2011, 55(1): e9.
- [12] Zhu XL, Wen WP, Lei WB, et al. DJ-1 expression in laryngeal squamous cell carcinoma and its relationship with tumor recurrence and metastasis[J]. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi, 2010, 45(6): 497-501.
- [13] Zhu XL, Wang ZF, Lei WB, et al. DJ-1: a novel independent prognostic marker for survival in glottic squamous cell carcinoma. Cancer Sci, 2010, 101(5): 1320-1325.
- [14] Shen Z, Jiang Z, Ye D, et al. Growth inhibitory effects of DJ-1-small interfering RNA on laryngeal carcinoma Hep-

- 2 cells[J]. *Med Oncol*,2011,28(2):601-607.
- [15] Zhu XL,Wen WP,Jiang AY,et al. Effect of RNA interference mediated gene silencing of DJ-1 on proliferation of laryngeal carcinoma cell line Hep-2[J]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*,2008,43(5):374-378.
- [16] Kim RH,Peters M,Jang Y,et al. DJ-1, a novel regulator of the tumor suppressor PTEN[J]. *Cancer Cell*,2005,7(3):263-273.
- [17] Bai J,Guo C,Sun W,et al. DJ-1 may contribute to metastasis of non-small cell lung cancer[J]. *Mol Biol Rep*,2012,39(3):2697-2703.
- [18] Lee H,Choi SK,Ro JY. Overexpression of DJ-1 and HSP90 α , and loss of PTEN associated with invasive urothelial carcinoma of urinary bladder; Possible prognostic markers[J]. *Oncol Lett*,2012,3(3):507-512.
- [19] Sitaram RT,Cairney CJ,Grabowski P,et al. The PTEN regulator DJ-1 is associated with hTERT expression in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Int J Cancer*,2009,125(4):783-790.
- [20] Lisitskaia KV,Eremina LS,Ivanov AV,et al. Study of Dj-1 protein in tissue specimens,cultured cells and serum of prostate cancer patients[J]. *Biomed Khim*,2011,57(4):392-401.
- [21] Als e L,Stacy JE,Foss A,et al. Identification of prostate cancer antigens by automated high-throughput filter immunoscreening[J]. *J Immunol Methods*,2008,330(1-2):12-23.
- [22] Tillman JE,Yuan J,Gu G,et al. DJ-1 binds androgen receptor directly and mediates its activity in hormonally treated prostate cancer cells[J]. *Cancer Res*,2007,67(10):4630-4637.
- [23] Arnouk H,Merkley MA,Podolsky RH,et al. Characterization of Molecular Markers Indicative of Cervical Cancer Progression[J]. *Proteomics Clin Appl*,2009,3(5):516-527.
- [24] Zhang HJ,Siu MK,Jiang LL,et al. Overexpression of the Parkinson disease protein DJ-1 and its regulator PTEN in gestational trophoblastic disease [J]. *Int J Gynecol Pathol*,2010,29(5):468-475.
- [25] Davidson B,Hadar R,Schlossberg A,et al. Expression and clinical role of DJ-1,a negative regulator of PTEN,in ovarian carcinoma[J]. *Hum Pathol*,2008,39(1):87-95.
- [26] Chow SN,Chen RJ,Chen CH,et al. Analysis of protein profiles in human epithelial ovarian cancer tissues by proteomic technology[J]. *Eur J Gynaecol Oncol*,2010,31(1):55-62.
- [27] Tsuchiya B,Iwaya K,Kohno N,et al. Clinical significance of DJ-1 as a secretory molecule: retrospective study of DJ-1 expression at mRNA and protein levels in ductal carcinoma of the breast [J]. *Histopathology*,2012,61(1):69-77.
- [28] Hinkle DA,Mullett SJ,Gabris BE,et al.; DJ-1 expression in glioblastomas shows positive correlation with p53 expression and negative correlation with epidermal growth factor receptor amplification[J]. *Neuropathology*,2011,31(1):29-37.
- [29] Miyajima Y,Sato Y,Oka H,et al. Prognostic significance of nuclear DJ-1 expression in astrocytoma [J]. *Anticancer Res*,2010,30(1):265-269.
- [30] Krause K,Prawitt S,Eszlinger M,et al. Dissecting molecular events in thyroid neoplasia provides evidence for distinct evolution of follicular thyroid adenoma and carcinoma[J]. *Am J Pathol*,2011,179(6):3066-3074.
- [31] Zhang HY,Wang HQ,Liu HM,et al. Regulation of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis by DJ-1 in thyroid cancer cells [J]. *Endocr Relat Cancer*,2008,15(2):535-544.
- [32] Liu H,Wang M,Li M,et al. Expression and role of DJ-1 in leukemia[J]. *Biochem Biophys Res Commun*,2008,375(3):477-480.
- [33] Pardo M,García A,Thomas B,et al. The characterization of the invasion phenotype of uveal melanoma tumor cells shows the presence of MUC18 and HMG-I metastasis markers and leads to the identification of DJ-1 as a potential serum biomarker [J]. *Int J Cancer*,2006,119(5):1014-1022.
- [34] Kim YC,Kitaura H,Taira T,et al. Oxidation of DJ-1-dependent cell transformation through direct binding of DJ-1 to PTEN[J]. *Int J Oncol*,2009,35(6):1331-1341.
- [35] McNally RS,Davis BK,Clements CM,et al. DJ-1 enhances cell survival through the binding of Cezanne,a negative regulator of NF-kappaB [J]. *J Biol Chem*,2011,286(6):4098-4106.
- [36] Junn E,Taniguchi H,Jeong BS,et al. Interaction of DJ-1 with Daxx inhibits apoptosis signal-regulating kinase1 activity and cell death [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2005,102(27):9691-9696.
- [37] Vasseur S,Afzal S,Tomasini R,et al. Consequences of DJ-1 upregulation following p53 loss and cell transformation[J]. *Oncogene*,2012,31(5):664-670.
- [38] Marcondes AM,Li X,Gooley TA,et al. Identification of DJ-1/PARK-7 as a determinant of stroma-dependent and TNF-alpha-induced apoptosis in MDS using mass spectrometry and phosphopeptide analysis[J]. *Blood*,2010,

- 115(10):1993-2002.
- [39] Yao Y, Wei H, Liu L, et al. Upregulated DJ-1 promotes renal tubular EMT by suppressing cytoplasmic PTEN expression and Akt activation[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2011, 31(4):469-475.
- [40] Vasseur S, Afzal S, Tardivel-Lacombe J, et al. DJ-1/PARK7 is an important mediator of hypoxia-induced cellular responses[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(4):1111-1116.
- [41] Kim YC, Kitaura H, Iguchi-Ariga SM, et al. DJ-1, an oncogene and causative gene for familial Parkinson's disease, is essential for SV40 transformation in mouse fibroblasts through up-regulation of c-Myc[J]. FEBS Lett, 2010, 584(18):3891-3895.
- [42] Chen Y, Kang M, Lu W, et al. DJ-1, a novel biomarker and a selected target gene for overcoming chemoresistance in pancreatic cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2012, 138(9):1463-1474.
- [43] Qin H, Liu T, Yang JL, et al. Screening proteins related to retinoic acid resistance by proteomic analysis[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2007, 87(8):520-525.
- [44] Zeng HZ, Qu YQ, Zhang WJ, et al. Proteomic Analysis Identified DJ-1 as a Cisplatin Resistant Marker in Non-Small Cell Lung Cancer[J]. Int J Mol Sci, 2011, 12(6):3489-3499.
- [45] Yue QX, Song XY, Ma C, et al. Effects of triterpenes from *Ganoderma lucidum* on protein expression profile of HeLa cells [J]. Phytomedicine, 2010, 17(8-9):606-613.
- [46] Oda M, Makita M, Iwaya K, et al. High levels of DJ-1 protein in nipple fluid of patients with breast cancer[J]. Cancer Sci, 2012, 103(6):1172-1176.
- [47] Klawitter J, Shokati T, Moll V, et al. Effects of lovastatin on breast cancer cells: a proteo-metabonomic study[J]. Breast Cancer Res, 2010, 12(2):R16.
- [48] Hudson TS, Hartle DK, Hursting SD, et al. Inhibition of prostate cancer growth by muscadine grape skin extract and resveratrol through distinct mechanisms [J]. Cancer Res, 2007, 67(17):8396-8405.

(此文编辑:朱雯霞)