

SOCE通道在消化系肿瘤中的研究进展

郑辰, 王健, 郝继辉

郑辰, 王健, 郝继辉, 天津医科大学肿瘤医院胰腺肿瘤科
国家肿瘤临床医学研究中心 天津市“肿瘤防治”重点实验室
天津市 300060

郑辰, 在读硕士, 主要从事肝胆胰肿瘤的临床和基础研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81472264

作者贡献分布: 此文主要由郑辰完成; 此课题由王健设计; 研究过程由郑辰与王健操作完成; 本论文写作由郑辰完成; 数据校对及文章修改由郝继辉完成。

通讯作者: 郝继辉, 教授, 主任医师, 博士生导师, 300060, 天津市河西区体院北环湖西路, 天津医科大学肿瘤医院胰腺肿瘤科. haojihui@tjmuch.com

电话: 022-23340123

收稿日期: 2015-01-04 修回日期: 2015-01-30

接受日期: 2015-02-09 在线出版日期: 2015-04-08

Role of store-operated calcium entry in digestive system tumors

Chen Zheng, Jian Wang, Ji-Hui Hao

Chen Zheng, Jian Wang, Ji-Hui Hao, Department of Pancreatic Cancer, Tianjin Medical University Cancer Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy of Tianjin, Tianjin 300060, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81472264

Correspondence to: Ji-Hui Hao, Professor, Chief Physician, Department of Pancreatic Cancer, Tianjin Medical University Cancer Hospital, Huanhu West Road, Tiyanbei, Hexi District, Tianjin 300060, China. haojihui@tjmuch.com

Received: 2015-01-04 Revised: 2015-01-30

Accepted: 2015-02-09 Published online: 2015-04-08

Abstract

Store-operated calcium entry (SOCE) is one of the important channels mediating extracellular Ca^{2+} entry. Stromal interaction molecule 1 (STIM1) protein in the membrane of endoplasmic reticulum and calcium release-activated calcium channel protein 1 (CRCM1/

Orai1) protein in the plasma membrane are two key components of SOCE. Current research has gradually elucidated the mechanism of action of SOCE in tumors, and it has been demonstrated that SOCE plays an important role in digestive system tumors. This paper gives an overview of SOCE and reviews the current progress in understanding the role of SOCE in digestive system tumors.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: SOCE; STIM1; Orai1; Digestive system tumor; Migration; Metastasis

Zheng C, Wang J, Hao JH. Role of store-operated calcium entry in digestive system tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(10): 1609-1614 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1609.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1609>

摘要

钙库操纵性钙离子内流(store-operated calcium entry, SOCE)是介导胞外 Ca^{2+} 进入细胞内的重要通道之一。其核心蛋白是位于内质网上的基质相互作用分子1(stromal interaction molecule 1, STIM1)及位于细胞膜上的钙释放激活钙通道蛋白1(calcium release-activated calcium channel protein 1, CRM1/Orai1)。随着研究的不断深入, SOCE通道在肿瘤中的作用机制逐渐阐明并加以完善, 同样在消化系肿瘤中SOCE通道也发挥了重要作用。本文重点对SOCE通道基本信息、及其在消化系肿瘤中研究概况进行综述, 并初步分析其作用机制。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

■背景资料

Ca^{2+} 是重要的第二信使, 负责调控许多重要活动, 钙库操纵性钙离子内流(store-operated calcium entry, SOCE)是非兴奋细胞 Ca^{2+} 进入细胞内的主要方式, 自2005年基质相互作用分子1(stromal interaction molecule 1, STIM1)及2006年钙释放激活钙通道蛋白1(calcium release-activated calcium channel protein 1, CRM1/Orai1)被发现是SOCE的关键分子, 并在2009年乳腺癌中发现他们起了重要作用后, 其在肿瘤中的研究出现了热潮。

■同行评议者

刘宝瑞, 教授, 南京大学医学院附属鼓楼医院肿瘤中心

■ 研究前沿

绝大多数恶性肿瘤患者的死亡与肿瘤转移有关. SOCE通道在许多肿瘤中通过影响黏附斑介导肿瘤的转移, 影响患者的预后. 现今关于SOCE的临床和基础研究也多集中于此, 并在其他方面如增殖、凋亡、血管形成探究SOCE的功能.

关键词: 钙库操纵性钙离子内流; 基质相互作用分子1; 钙释放激活钙通道蛋白1; 消化系肿瘤; 迁移; 转移

核心提示: 钙库操纵性钙离子内流(store-operated calcium entry)通道在不同类型的消化系肿瘤中均发挥了作用, 他们可以影响肿瘤细胞的增殖、细胞周期、凋亡、血管生成及侵袭, 来发挥其促肿瘤的作用.

郑辰, 王健, 郝继辉. SOCE通道在消化系肿瘤中的研究进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1609-1614 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1609.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i10.1609>

0 引言

Ca^{2+} 是细胞内重要的第二信使, 负责调控细胞许多重要活动, 如细胞周期调控、凋亡、运动及基因表达^[1]. 故钙稳态的失调与人类众多疾病的发生发展有关系, 包括发育障碍、高血压、心血管疾病、糖尿病、阿尔兹海默病和肿瘤等^[2]. 细胞内 Ca^{2+} 稳态的维持既包括细胞外钙的进入, 同时也需要细胞内钙库释放 Ca^{2+} ^[3]. 钙库操纵性钙离子内流(store-operated calcium entry, SOCE)是非兴奋细胞 Ca^{2+} 进入细胞内的主要方式^[4], 而肿瘤细胞属于非兴奋细胞, 可见SOCE通道与肿瘤必然有密切关系. 本文就SOCE通道及其在消化系肿瘤的研究进展做一综述, 以期今后的肿瘤治疗提供新的思路.

1 SOCE通道简介

内质网作为细胞内钙的主要储存场所, 当其内耗竭, 会引起细胞外钙内流的现象, 即SOCE, 而基质相互作用分子1(stromal interaction molecule 1, STIM1)及钙释放激活钙通道蛋白1(calcium release-activated calcium channel protein 1, CRCL1/Orai1)是SOCE关键分子^[5], 沉默STIM1后, SOCE通道即被阻滞, 细胞外钙无法进入, STIM1作为内质网上 Ca^{2+} 的感受者, 协调SOCE通路进而调控细胞功能^[6]. STIM1定位于人染色体11p15.5, 蛋白分子量约为90 kDa, 在人类组织中广泛表达^[7]. Orai1为4次跨膜蛋白, 定位于人染色体12q24.31, 蛋白分子量约为38 kDa, 构成钙释放活化通道(Ca^{2+} release-activated Ca^{2+} channel, CRAC), 调节细胞外钙的进入^[8].

SOCE激活的机制包括以下几步: (1)刺激G蛋白偶联受体或酪氨酸激酶受体后激活磷脂酶C, 后者分解磷脂酰肌醇二磷酸产生第二信使三磷酸肌醇(inositol triphosphate, IP₃); (2)IP₃与其内质网上的IP₃受体结合导致细胞内钙库内质网腔内 Ca^{2+} 短暂而迅速的释放; (3)内质网钙浓度的下降激活了位于胞膜的钙释放活化通道, 导致细胞外钙通过胞膜持续流入^[9].

SOCE的激活需要两个重要分子的参与STIM1和Orai1. STIM1的结构主要包括位于内质网内的EF手性区域(EF hand domain), SAM区域(sterile α -motif)及胞浆中可以与Orai1相结合的SOAR区(STIM-Orai activating region)^[6]. EF手性区域可以结合 Ca^{2+} 感受内质网腔内 Ca^{2+} 浓度的微小变化, 当内质网的 Ca^{2+} 减少时, EF手性区域与 Ca^{2+} 解离, 之后SAM区域可调节STIM1分子从之前的二聚体变为低聚状态, 而且其会重新分布在内质网近胞膜处, 胞膜上的Orai1蛋白则立即结合STIM1的SOAR区, Orai1从之前静息状态的二聚体变为活化时的四聚体结构, 形成钙释放活化通道引起外钙内流^[10]. STIM1有一同源基因STIM2, 虽然STIM2对于 Ca^{2+} 浓度变化更加敏感^[11], 但其激活Orai1蛋白的能力较弱, 故STIM2并非SOCE通道的主要参与者^[12]. Orai蛋白有三种类型Orai1-3, 尽管他们都参与形成CRAC, 但他们在组织分布上有差异, 并且对 Ca^{2+} 敏感性及传导性方面也存在差异, 而Orai1是作用最强并被广泛研究的^[13].

2 SOCE与消化系肿瘤

随着STIM1被发现是SOCE通道的关键分子后^[14], STIM1及SOCE通道在人类疾病中的研究逐渐深入. 他们最初在免疫缺陷病及自身免疫疾病受到重视, 并认为STIM1的缺乏严重影响T细胞的功能^[7]. 随后STIM1蛋白及SOCE通道在大多数肿瘤中也开始了深入研究, 在乳腺癌^[15]、宫颈癌^[16]、胶质瘤^[17]、黑色素瘤^[18]、鼻咽癌^[19]、前列腺癌^[20]、肺癌^[21]中, SOCE通道多参与肿瘤细胞的侵袭迁移, 影响细胞增殖, 增加肿瘤血管生成, 影响细胞周期. 而在消化系肿瘤中, SOCE通道同样有重要作用.

在肝癌细胞系中, 过表达瞬时感受器电位6(transient receptor potential canonical 6, TRPC6)明显增强SOCE信号及肝癌细胞的增殖, 而干扰STIM1及Orai1后, 这种现象明显

■ 相关报道

SOCE不仅与肿瘤关系密切, 在T细胞功能、自身免疫、血小板功能等多方面亦发挥了重要作用. 其他综述类文章多侧重一个点详细论述或全面概述. 在这些功能中, SOCE发挥作用也有相通之处. 全面了解SOCE也为肿瘤研究提供了思路.

减弱, 进一步研究^[22]发现他们很可能通过影响细胞周期中细胞周期蛋白D1(cyclin D1)来发挥作用的. 另一研究^[23]获得了相似的结果, 在肝癌细胞系SMMC7721中, 沉默STIM1的表达抑制其细胞增殖及克隆形成能力, 并使SMMC7721停留在G₀/G₁期, DNA合成受阻. SOCE通道不仅能通过影响细胞周期促进肝癌的发生发展, 还能影响肝癌的侵袭转移, 有报道肝癌组织较癌旁组织STIM1表达高, 且在高侵袭能力的肝癌细胞系HCC-LM3中, STIM1表达也较高, 其可通过调节黏附斑来促进肝癌转移, 进一步研究^[24]显示, 利用SiRNA技术干扰STIM1的表达, 可以抑制黏附斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)-Y397的去磷酸化, 而FAK-Y397的去磷酸化是黏附斑解聚的关键步骤, 故STIM1可作为肝癌患者发生转移的一个预测指标.

在肠癌中, SOCE通道可影响肿瘤细胞的凋亡, 丁酸可通过SOCE通道介导结肠癌的凋亡, 干扰STIM1或药物阻止SOCE通道明显抑制丁酸介导的凋亡过程^[25]. Wang等^[26]报道STIM1在结直肠癌中表达较高, 其表达量与肿瘤大小、浸润深度、淋巴转移及血浆癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)水平相关, 并且在体外实验中证明STIM1通过增加环氧酶2(cyclooxygenase 2, COX2)及前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)促进结直肠癌细胞系的运动能力进而促进侵袭. Zhang等^[27]的报道也得出类型的结论, 在90例结肠癌患者当中, STIM1高表达者总生存期更短, 且N分期更高, 体外实验也证实STIM1可以促进结直肠癌的转移, 深入发现miR-185可以调控STIM1的表达, STIM1参与诱导间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT), 沉默STIM1可使梭状的间质细胞转化为极化的上皮样细胞, 并能上调上皮指标, 下调间质指标. miR-185-STIM1轴可以作为预后的预测指标和治疗的靶标.

在胰腺癌细胞中, STIM1和Orail可发挥促进细胞存活、抵抗凋亡的作用. 干扰STIM1和Orail后可增加由化疗药吉西他滨和氟尿嘧啶诱导的癌细胞的凋亡. 而且与多种胰腺癌细胞系相较, 正常胰腺上皮细胞STIM1和Orail表达相对较低, 故胰腺癌细胞通过高表达STIM1和Orail保护自己免于凋亡进而无限生长^[28]. 对

于SOCE、STIM1和Orail在是否促进细胞凋亡方面的研究还是有争议的, 有些认为他们起到促凋亡的作用^[29,30], 而有些则得出相反的结论^[21,25,31]. 原因可能在于不同种类细胞因遗传背景的不同, STIM1和Orail表达情况及功能有差异. STIM1和Orail处于复杂的网络调控中, 即可以调控蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)^[32]、细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)^[33]、钙蛋白酶(calpain)^[34]、富含脯氨酸的酪氨酸激酶2(proline-rich tyrosine kinase 2, Pyk2)^[16]等; 也可被其他多种蛋白激酶或转录因子调控, 如AMP依赖的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)^[35]、核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)^[36]等. 故不同种类细胞STIM1和Orail可能激活不同通路导致其在凋亡方面的作用有差异.

在食管鳞状细胞癌中, 癌组织与其对应的癌旁组织相较表达更高的Orail, 组织化学分析Orail在82例食管鳞状细胞癌表达发现, Orail与组织学分级、T分期、淋巴转移及临床分期相关, 高表达Orail者总生存期(overall survival, OS)及无复发生存期(recurrence-free survival, RFS)更短. 在体外实验中, 药物阻断Orail或沉默Orail, 可使G₁期细胞数增多, G₂/M期细胞数减少, 抑制食管鳞状细胞癌细胞系的增殖. 此外干扰Orail, 可以上调钙黏附蛋白E(E-cadherin), 下调波形蛋白(Vimentin)和Rac1, 可见Orail可能通过EMT促进食管鳞癌的侵袭与转移^[37], 而Rac1的表达不仅能促进肿瘤转移, 在肿瘤新生血管形成方面也发挥了重要作用^[38]. 在体内实验中, 使用SOCE通道阻滞剂SKF96365或沉默Orail的表达, 均能减慢食管鳞癌细胞系皮下成瘤及生长^[37].

3 SOCE在肿瘤中作用的机制探究

肿瘤细胞的侵袭迁移导致肿瘤的远隔转移, 绝大多数恶性肿瘤患者的死亡与肿瘤转移有关^[39]. 细胞的迁移需要细胞与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的黏附, 肌动蛋白骨架重排, 非肌肉型肌球蛋白II(non-muscle myosin II)调节收缩, 细胞与ECM解离^[40]. ECM与细胞骨架(主要是肌动蛋白及肌球蛋白)构成了细胞迁移过程中的重要结构—黏附斑(focal adhesion). 黏附斑动态的形成和解聚(focal

■创新盘点

文章总结了SOCE在消化系统肿瘤中的最新报道, 并分析其在不同肿瘤发挥作用的机制及不同之处, 指导其在肿瘤中的研究方向.

应用要点

SOCE的关键蛋白STIM1和Orai1在许多消化系肿瘤中高表达, 影响患者的预后, 提示他们可以作为患者预后的预测指标或治疗的靶点。并且STIM1和Orai1多与转移有关, 可以将其作为检测转移的指标。

adhesion turnover)决定了细胞迁移的效率^[41]。肌动蛋白和非肌肉型肌球蛋白II形成了可收缩的肌动球蛋白, 细胞前端突出及细胞后端回缩都是通过肌动球蛋白收缩来完成。这种收缩传导至黏附斑形成了促进细胞移动的牵引力^[42]。具体过程为细胞前端突出并与ECM黏附形成新的黏附斑, 为细胞向前移动提供了锚定点, 而后细胞后端与之前的黏附斑解离, 肌动球蛋白收缩, 细胞后端向前进方向回缩, 细胞进而能向前移动^[43]。

在上述细胞迁移过程中 Ca^{2+} 起到了多重作用, 包括细胞运动方向的感知、细胞骨架重排、牵引力的形成、黏附斑的定位等^[44]。以非肌肉型肌球蛋白II为基础的肌动球蛋白收缩主要通过 Ca^{2+} 依赖的肌球蛋白轻链(myosin light chain, MLC)激酶, 使MLC磷酸化完成的^[45]。黏附斑的解聚同样需要 Ca^{2+} 依赖的钙蛋白酶(calpain)^[34], 黏附斑的拆装依赖Pyk2, Pyk2也需要 Ca^{2+} 的激活^[46]。由此可见, 细胞内瞬时 Ca^{2+} 浓度的变换在多种细胞功能中发挥重要作用, 包括肿瘤细胞的侵袭迁移及随后的肿瘤转移^[44]。SOCE通道通过内质网释放 Ca^{2+} , 激活细胞膜 Ca^{2+} 通道导致细胞外钙进入, 这一过程造成了细胞内 Ca^{2+} 浓度的波动, 进而可以引发上述过程, 促进肿瘤的侵袭转移。在消化系肿瘤及其他肿瘤中这一过程也被得到证实^[15,16,24]。

SOCE通道在调节癌细胞增殖和凋亡方面也起了重要作用。SOCE通道可通过下调P21, 上调CDC25、CyclinE、CyclinD影响细胞周期, 促进细胞增殖^[47]。SOCE通道在凋亡方面的作用不同肿瘤中却有争议, 如在前列腺癌、肠癌中, SOCE可促进凋亡^[25,48], 但在胰腺癌中SOCE却发挥凋亡抵抗作用^[28]。SOCE通道在肿瘤里另一重要作用是促进肿瘤新生血管的形成和聚集, 通过这些血管, 瘤细胞可进入血液循环, 进而达到远隔部位形成转移灶。体内外实验证明, 干扰STIM1或药物阻止SOCE均能减慢肿瘤生长及肿瘤血管数目, 而他们是通过影响血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的分泌影响血管生成的^[16]。

SOCE通道在肿瘤中的作用机制, 有的在消化系肿瘤中已经明确, 有的是在其他肿瘤中得到阐述, 而且随着研究的深入, STIM2及Orai2、Orai3在肿瘤中的作用也逐渐得到了关注, 如在雌激素受体阳性的乳腺癌^[49]及非小细

胞肺癌^[50]中, Orai3发挥了更重要作用。在食管鳞状细胞癌中, STIM1在癌组织并没有过表达, 而Orai1却在相应癌组织中过表达, 提示也许在食管鳞癌中STIM2是激活Orai1的主要分子^[37]。伴随着这些现象及机制的不断完善, 也为SOCE通道在消化系肿瘤中的研究提供了方向和思路, 其也必将成为研究热点。

4 结论

SOCE通道在不同类型的消化系肿瘤中均发挥了作用, 他们可以影响肿瘤细胞的增殖、细胞周期、凋亡、血管生成及侵袭, 来发挥其促肿瘤的作用。随着人们对SOCE与消化系肿瘤的关系的进一步探索, 其在肿瘤中的作用机制将了解的更加全面, 为临床诊治肿瘤提供新的思路和方法。

5 参考文献

- Berridge MJ, Bootman MD, Roderick HL. Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4: 517-529 [PMID: 12838335 DOI: 10.1038/nrm1155]
- Rizzuto R, Pozzan T. When calcium goes wrong: genetic alterations of a ubiquitous signaling route. *Nat Genet* 2003; 34: 135-141 [PMID: 12776115 DOI: 10.1038/ng0603-135]
- Carafoli E. The calcium-signalling saga: tap water and protein crystals. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4: 326-332 [PMID: 12671655 DOI: 10.1038/nrm1073]
- Lewis RS. The molecular choreography of a store-operated calcium channel. *Nature* 2007; 446: 284-287 [PMID: 17361175 DOI: 10.1038/nature05637]
- Peinelt C, Vig M, Koomoa DL, Beck A, Nadler MJ, Koblan-Huberson M, Lis A, Fleig A, Penner R, Kinet JP. Amplification of CRAC current by STIM1 and CRACM1 (Orai1). *Nat Cell Biol* 2006; 8: 771-773 [PMID: 16733527 DOI: 10.1038/ncb1435]
- Soboloff J, Rothberg BS, Madesh M, Gill DL. STIM proteins: dynamic calcium signal transducers. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012; 13: 549-565 [PMID: 22914293 DOI: 10.1038/nrm3414]
- Feske S. ORAI1 and STIM1 deficiency in human and mice: roles of store-operated Ca^{2+} entry in the immune system and beyond. *Immunol Rev* 2009; 231: 189-209 [PMID: 19754898 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2009.00818.x]
- Wei-Lapierre L, Carrell EM, Boncompagni S, Protasi F, Dirksen RT. Orai1-dependent calcium entry promotes skeletal muscle growth and limits fatigue. *Nat Commun* 2013; 4: 2805 [PMID: 24241282 DOI: 10.1038/ncomms3805]
- Putney JW. Capacitative calcium entry: from concept to molecules. *Immunol Rev* 2009; 231: 10-22 [PMID: 19754887 DOI: 10.1111/j.1600-065X.2009.00810.x]
- Roberts-Thomson SJ, Peters AA, Grice DM, Monteith GR. ORAI-mediated calcium entry: mechanism and roles, diseases and pharmacology. *Pharmacol Ther*

- 2010; 127: 121-130 [PMID: 20546784 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2010.04.016]
- 11 Brandman O, Liou J, Park WS, Meyer T. STIM2 is a feedback regulator that stabilizes basal cytosolic and endoplasmic reticulum Ca^{2+} levels. *Cell* 2007; 131: 1327-1339 [PMID: 18160041 DOI: 10.1016/j.cell.2007.11.039]
- 12 Stathopulos PB, Zheng L, Ikura M. Stromal interaction molecule (STIM) 1 and STIM2 calcium sensing regions exhibit distinct unfolding and oligomerization kinetics. *J Biol Chem* 2009; 284: 728-732 [PMID: 19019825 DOI: 10.1074/jbc.C800178200]
- 13 Hoth M, Niemeyer BA. The neglected CRAC proteins: Orai2, Orai3, and STIM2. *Curr Top Membr* 2013; 71: 237-271 [PMID: 23890118 DOI: 10.1016/B978-0-12-407870-3.00010-X]
- 14 Liou J, Kim ML, Heo WD, Jones JT, Myers JW, Ferrell JE, Meyer T. STIM is a Ca^{2+} sensor essential for Ca^{2+} -store-depletion-triggered Ca^{2+} influx. *Curr Biol* 2005; 15: 1235-1241 [PMID: 16005298 DOI: 10.1016/j.cub.2005.05.055]
- 15 Yang S, Zhang JJ, Huang XY. Orai1 and STIM1 are critical for breast tumor cell migration and metastasis. *Cancer Cell* 2009; 15: 124-134 [PMID: 19185847 DOI: 10.1016/j.ccr.2008.12.019]
- 16 Chen YF, Chiu WT, Chen YT, Lin PY, Huang HJ, Chou CY, Chang HC, Tang MJ, Shen MR. Calcium store sensor stromal-interaction molecule 1-dependent signaling plays an important role in cervical cancer growth, migration, and angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 15225-15230 [PMID: 21876174 DOI: 10.1073/pnas.1103315108]
- 17 Zhu M, Chen L, Zhao P, Zhou H, Zhang C, Yu S, Lin Y, Yang X. Store-operated Ca^{2+} entry regulates glioma cell migration and invasion via modulation of Pyk2 phosphorylation. *J Exp Clin Cancer Res* 2014; 33: 98 [PMID: 25433371 DOI: 10.1186/PREACCEPT-3101393591453932]
- 18 Umemura M, Baljinnyam E, Feske S, De Lorenzo MS, Xie LH, Feng X, Oda K, Makino A, Fujita T, Yokoyama U, Iwatsubo M, Chen S, Goydos JS, Ishikawa Y, Iwatsubo K. Store-operated Ca^{2+} entry (SOCE) regulates melanoma proliferation and cell migration. *PLoS One* 2014; 9: e89292 [PMID: 24586666 DOI: 10.1371/journal.pone.0089292]
- 19 Zhang J, Wei J, Kanada M, Yan L, Zhang Z, Watanabe H, Terakawa S. Inhibition of store-operated Ca^{2+} entry suppresses EGF-induced migration and eliminates extravasation from vasculature in nasopharyngeal carcinoma cell. *Cancer Lett* 2013; 336: 390-397 [PMID: 23623984 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.03.026]
- 20 Holzmann C, Kilch T, Kappel S, Armbrüster A, Jung V, Stöckle M, Bogeski I, Schwarz EC, Peinelt C. ICRAC controls the rapid androgen response in human primary prostate epithelial cells and is altered in prostate cancer. *Oncotarget* 2013; 4: 2096-2107 [PMID: 24240085]
- 21 Li W, Zhang M, Xu L, Lin D, Cai S, Zou F. The apoptosis of non-small cell lung cancer induced by cisplatin through modulation of STIM1. *Exp Toxicol Pathol* 2013; 65: 1073-1081 [PMID: 23714431 DOI: 10.1016/j.etp.2013.04.003]
- 22 El Boustany C, Bidaux G, Enfissi A, Delcourt P, Prevarskaya N, Capiod T. Capacitative calcium entry and transient receptor potential canonical 6 expression control human hepatoma cell proliferation. *Hepatology* 2008; 47: 2068-2077 [PMID: 18506892 DOI: 10.1002/hep.22263]
- 23 Wu Z, Qing J, Xia Y, Wang K, Zhang F. Suppression of stromal interaction molecule 1 inhibits SMMC7721 hepatocellular carcinoma cell proliferation by inducing cell cycle arrest. *Biotechnol Appl Biochem* 2015; 62: 107-111 [PMID: 24842273 DOI: 10.1002/bab.1245]
- 24 Yang N, Tang Y, Wang F, Zhang H, Xu D, Shen Y, Sun S, Yang G. Blockade of store-operated Ca^{2+} entry inhibits hepatocarcinoma cell migration and invasion by regulating focal adhesion turnover. *Cancer Lett* 2013; 330: 163-169 [PMID: 23211538 DOI: 10.1016/j.canlet.2012.11.040]
- 25 Sun S, Li W, Zhang H, Zha L, Xue Y, Wu X, Zou F. Requirement for store-operated calcium entry in sodium butyrate-induced apoptosis in human colon cancer cells. *Biosci Rep* 2012; 32: 83-90 [PMID: 21699495 DOI: 10.1042/BSR20110062]
- 26 Wang JY, Sun J, Huang MY, Wang YS, Hou MF, Sun Y, He H, Krishna N, Chiu SJ, Lin S, Yang S, Chang WC. STIM1 overexpression promotes colorectal cancer progression, cell motility and COX-2 expression. *Oncogene* 2014 Nov 10. [Epub ahead of print] [PMID: 25381814 DOI: 10.1038/onc.2014.366]
- 27 Zhang Z, Liu X, Feng B, Liu N, Wu Q, Han Y, Nie Y, Wu K, Shi Y, Fan D. STIM1, a direct target of microRNA-185, promotes tumor metastasis and is associated with poor prognosis in colorectal cancer. *Oncogene* 2014 Dec 22. [Epub ahead of print] [PMID: 25531324 DOI: 10.1038/onc.2014.404]
- 28 Kondratska K, Kondratskyi A, Yassine M, Lemonnier L, Lepage G, Morabito A, Skryma R, Prevarskaya N. Orai1 and STIM1 mediate SOCE and contribute to apoptotic resistance of pancreatic adenocarcinoma. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1843: 2263-2269 [PMID: 24583265 DOI: 10.1016/j.bbamcr.2014.02.012]
- 29 Rao W, Zhang L, Su N, Wang K, Hui H, Wang L, Chen T, Luo P, Yang YF, Liu ZB, Fei Z. Blockade of SOCE protects HT22 cells from hydrogen peroxide-induced apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2013; 441: 351-356 [PMID: 24157793 DOI: 10.1016/j.bbrc.2013.10.054]
- 30 Henke N, Albrecht P, Bouchachia I, Ryazantseva M, Knoll K, Lewerenz J, Kaznacheyeva E, Maher P, Methner A. The plasma membrane channel ORAI1 mediates detrimental calcium influx caused by endogenous oxidative stress. *Cell Death Dis* 2013; 4: e470 [PMID: 23348584 DOI: 10.1038/cddis.2012.216]
- 31 Liu H, Hughes JD, Rollins S, Chen B, Perkins E. Calcium entry via ORAI1 regulates glioblastoma cell proliferation and apoptosis. *Exp Mol Pathol* 2011; 91: 753-760 [PMID: 21945734 DOI: 10.1016/j.yexmp.2011.09.005]
- 32 Khadra N, Bresson-Bepoldin L, Penna A, Chaigne-Delalande B, Ségui B, Levade T, Vacher AM, Reiffers J, Ducret T, Moreau JF, Cahalan MD, Vacher P, Legembre P. CD95 triggers Orai1-mediated localized Ca^{2+} entry, regulates recruitment of protein kinase C (PKC) $\beta 2$, and

■名词解释

钙库操纵性钙离子内流(SOCE): 内质网作为细胞内钙的主要储存场所, 当其内耗竭, 会引起细胞外钙内流的现象, 即SOCE, 而STIM1与Orai1是SOCE关键分子, STIM1作为内质网上 Ca^{2+} 的感受者, 协调SOCE通路, Orai1为跨膜蛋白, 构成钙释放活化通道, 调节细胞外钙的进入。

■ 同行评价

本文对SOCE通道基本信息及其在消化系统肿瘤中研究概况进行综述, 初步介绍了SOCE通道及消化系统肿瘤的关系, 具有一定价值, 指导SOCE在肿瘤研究中的方向。

- prevents death-inducing signaling complex formation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 19072-19077 [PMID: 22065776 DOI: 10.1073/pnas.1116946108]
- 33 Soltoff SP, Lannon WA. Activation of ERK1/2 by store-operated calcium entry in rat parotid acinar cells. *PLoS One* 2013; 8: e72881 [PMID: 24009711 DOI: 10.1371/journal.pone.0072881]
- 34 Cortesio CL, Boateng LR, Piazza TM, Bennin DA, Huttenlocher A. Calpain-mediated proteolysis of paxillin negatively regulates focal adhesion dynamics and cell migration. *J Biol Chem* 2011; 286: 9998-10006 [PMID: 21270128 DOI: 10.1074/jbc.M110.187294]
- 35 Lang F, Eylestein A, Shumilina E. Regulation of Orai1/STIM1 by the kinases SGK1 and AMPK. *Cell Calcium* 2012; 52: 347-354 [PMID: 22682960 DOI: 10.1016/j.ceca.2012.05.005]
- 36 Eylestein A, Schmidt S, Gu S, Yang W, Schmid E, Schmidt EM, Alesutan I, Szteyn K, Regel I, Shumilina E, Lang F. Transcription factor NF- κ B regulates expression of pore-forming Ca²⁺ channel unit, Orai1, and its activator, STIM1, to control Ca²⁺ entry and affect cellular functions. *J Biol Chem* 2012; 287: 2719-2730 [PMID: 22110130 DOI: 10.1074/jbc.M111.275925]
- 37 Zhu H, Zhang H, Jin F, Fang M, Huang M, Yang CS, Chen T, Fu L, Pan Z. Elevated Orai1 expression mediates tumor-promoting intracellular Ca²⁺ oscillations in human esophageal squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 2014; 5: 3455-3471 [PMID: 24797725]
- 38 Bid HK, Roberts RD, Manchanda PK, Houghton PJ. RAC1: an emerging therapeutic option for targeting cancer angiogenesis and metastasis. *Mol Cancer Ther* 2013; 12: 1925-1934 [PMID: 24072884 DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0164]
- 39 Christofori G. New signals from the invasive front. *Nature* 2006; 441: 444-450 [PMID: 16724056 DOI: 10.1038/nature04872]
- 40 Gardel ML, Schneider IC, Aratyn-Schaus Y, Waterman CM. Mechanical integration of actin and adhesion dynamics in cell migration. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2010; 26: 315-333 [PMID: 19575647 DOI: 10.1146/annurev.cellbio.011209.122036]
- 41 Hanein D, Horwitz AR. The structure of cell-matrix adhesions: the new frontier. *Curr Opin Cell Biol* 2012; 24: 134-140 [PMID: 22196929 DOI: 10.1016/j.ceb.2011.12.001]
- 42 Vicente-Manzanares M, Ma X, Adelstein RS, Horwitz AR. Non-muscle myosin II takes centre stage in cell adhesion and migration. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009; 10: 778-790 [PMID: 19851336 DOI: 10.1038/nrm2786]
- 43 Guo W, Giancotti FG. Integrin signalling during tumour progression. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004; 5: 816-826 [PMID: 15459662 DOI: 10.1038/nrm1490]
- 44 Prevarskaya N, Skryma R, Shuba Y. Calcium in tumour metastasis: new roles for known actors. *Nat Rev Cancer* 2011; 11: 609-618 [PMID: 21779011 DOI: 10.1038/nrc3105]
- 45 Clark K, Langeslag M, Figdor CG, van Leeuwen FN. Myosin II and mechanotransduction: a balancing act. *Trends Cell Biol* 2007; 17: 178-186 [PMID: 17320396 DOI: 10.1016/j.tcb.2007.02.002]
- 46 Taniyama Y, Weber DS, Rocic P, Hilenski L, Akers ML, Park J, Hemmings BA, Alexander RW, Griendling KK. Pyk2- and Src-dependent tyrosine phosphorylation of PDK1 regulates focal adhesions. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 8019-8029 [PMID: 14585963]
- 47 Bergmeier W, Weidinger C, Zee I, Feske S. Emerging roles of store-operated Ca²⁺ entry through STIM and ORAI proteins in immunity, hemostasis and cancer. *Channels (Austin)* 2013; 7: 379-391 [PMID: 23511024 DOI: 10.4161/chan.24302]
- 48 Flourakis M, Lehen'kyi V, Beck B, Raphaël M, Vandenberghe M, Abeele FV, Roudbaraki M, Lepage G, Mauroy B, Romanin C, Shuba Y, Skryma R, Prevarskaya N. Orai1 contributes to the establishment of an apoptosis-resistant phenotype in prostate cancer cells. *Cell Death Dis* 2010; 1: e75 [PMID: 21364678 DOI: 10.1038/cddis.2010.52]
- 49 Motiani RK, Zhang X, Harmon KE, Keller RS, Matrougui K, Bennett JA, Trebak M. Orai3 is an estrogen receptor α -regulated Ca²⁺ channel that promotes tumorigenesis. *FASEB J* 2013; 27: 63-75 [PMID: 22993197 DOI: 10.1096/fj.12-213801]
- 50 Ay AS, Benzerdjeb N, Sevestre H, Ahidouch A, Ouadid-Ahidouch H. Orai3 constitutes a native store-operated calcium entry that regulates non small cell lung adenocarcinoma cell proliferation. *PLoS One* 2013; 8: e72889 [PMID: 24058448 DOI: 10.1371/journal.pone.0072889]

编辑: 韦元涛 电编: 闫晋利

