

肝细胞肝癌与活化的Cdc42结合蛋白激酶1的研究进展

曾青山, 谢斌辉, 谢元康, 王小农

曾青山, 谢斌辉, 谢元康, 王小农, 赣南医学院第一附属医院肝胆外科 江西省赣州市 341000

谢斌辉, 副教授, 主任医师, 主要从事肝癌分子机制的研究。

作者贡献分布: 文献收集与写作由曾青山完成; 谢元康、谢斌辉及王小农负责审核。

通讯作者: 王小农, 主任医师, 341000, 江西省赣州市章贡区青年路23号, 赣南医学院第一附属医院肝胆外科。
xiaonongwang@sina.com
电话: 0797-8283906

收稿日期: 2016-04-27

修回日期: 2016-05-30

接受日期: 2016-06-06

在线出版日期: 2016-09-28

Activated Cdc42 kinase 1 and hepatocellular carcinoma

Qing-Shan Zeng, Bin-Hui Xie, Yuan-Kang Xie, Xiao-Nong Wang

Qing-Shan Zeng, Bin-Hui Xie, Yuan-Kang Xie, Xiao-Nong Wang, Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical College, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Xiao-Nong Wang, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, 23 Qingnian Road, Zhanggong District, Ganzhou 341000, Jiangxi Province, China. xiaonongwang@sina.com

Received: 2016-04-27

Revised: 2016-05-30

Accepted: 2016-06-06

Published online: 2016-09-28

Abstract

Primary liver cancer includes hepatocellular carcinoma (HCC) and cholangiocellular carcinoma. The incidence of HCC is different

between countries and regions. As one of the common malignant tumors in China, HCC has high mortality and is the second most common cause of cancer-related death. Elucidating the molecular mechanism of HCC pathogenesis is important for the diagnosis and treatment of liver cancer in China. The expression of activated Cdc42 kinase 1 (ACK1) has been found in a variety of cancers, and ACK1 participates in the occurrence and development of cancers. However, there are currently few studies about the relationship between ACK1 protein and HCC. This paper reviews the structure characteristics and biological function of ACK1 as well as its relationship with invasion and metastasis of HCC.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; ACK1; Metastasis; Tumour; Protein kinase B; Epithelial to mesenchymal transition

Zeng QS, Xie BH, Xie YK, Wang XN. Activated Cdc42 kinase 1 and hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(27): 3853-3859 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3853.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i27.3853>

摘要

原发性肝癌是指由肝细胞或肝内胆管上皮细胞发生的恶性肿瘤, 简称肝癌。其发生率在各国和地区间差异很大, 是我国常见的恶性肿瘤之一, 死亡率高, 在中国肿瘤相关性死亡率中排第2位。针对肝癌发病分子机制的研究是各大肝癌诊治中心的研究热点, 其

背景资料

原发性肝癌是一种常见的消化系统恶性肿瘤, 其发生率和死亡率很高。目前, 早期肝癌首选手术切除治疗, 中晚期肝癌采取综合治疗虽可以提高患者的生存率, 但仍不能有效降低肝癌的复发率。明确原发性肝癌的发生、发展机制可为靶向药物治疗提供靶点。

同行评议者

朱争艳, 研究员, 天津市第三中心医院

■ 研究前沿

目前, 活化的Cdc42结合蛋白激酶1(activated Cdc42 kinase 1, ACK1)如何促进肝癌发生、发展的机制尚未被完全认识, 有待进一步去探索。后续展望包括基因敲除动物模型的建立, 不同信号通路相互交叉的研究, 靶向药物的开发等可为明确肝癌的发生机制及治疗奠定基础。

中对活化的Cdc42结合蛋白激酶1(activated Cdc42 kinase 1, ACK1)蛋白与肝癌相关性研究在国内还是很少的。ACK1被发现在多种类型的肿瘤中过表达, 并参与肿瘤的发生、发展, 成为目前肿瘤信号传导通路研究的热点。本文拟就ACK1的结构特点、生物学功能及其与肝癌侵袭转移相关的研究进展进行简要综述。

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肝癌; 活化的Cdc42结合蛋白激酶1; 转移; 肿瘤; 蛋白激酶B; 上皮间质转化

核心提要: 活化的Cdc42结合蛋白激酶1(activated Cdc42 kinase 1, ACK1)是一种非受体酪氨酸激酶, 发现可促进多种类型的肿瘤进展, 已经有研究发现以ACK1为靶点, 可作用于肺癌、前列腺癌、乳腺癌的靶向抑制剂。目前, ACK1与肝癌的研究较少, 希望通过本文综述, 能让更多的学者致力于ACK1与肝癌的研究。

曾青山, 谢斌辉, 谢元康, 王小农. 肝细胞肝癌与活化的Cdc42结合蛋白激酶1的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(27): 3853-3859 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i27/3853.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i27.3853>

0 引言

原发性肝癌是世界范围内恶性程度最高的肿瘤之一, 在中国肿瘤相关性死亡率中排第2位^[1-3]。目前由于肝癌的复发率高和早期转移的特点, 肝癌患者的预后仍然很差^[4,5]。肿瘤基因组学和蛋白质组学发现了很多肿瘤类型的特定生物标志物, 这就加快了我们对各个肿瘤发病的分子机制的研究进展。研究^[6,7]发现, 活化的Cdc42结合蛋白激酶1(activated Cdc42 kinase 1, ACK1)作为一种信号蛋白, 被发现在多种类型的肿瘤中过量激活。ACK1蛋白属于非受体酪氨酸激酶家族, 可特异性地结合Cdc42并抑制其GTP酶活性^[8]。

1 ACK1的分子结构和生化功能

ACK1基因编码的蛋白分子翻译后经剪切、酪氨酸磷酸化等修饰最终的分子全长为1038个氨基酸, 分子量约为140 kDa^[9,10]。ACK1分子由多个结构域组成, 至少包含8个主要的结构

域, 从氨基端到羧基端依次包含有: SAM结构域, 激酶或催化结构域, SH3结构域, GTP酶结合结构域(也叫做Cdc42结合结构域, CRIB结构域), 网格蛋白作用结构域, WW结构作用结构域, MIG6同源结构域[MHR, 也叫做表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)结合结构域], 泛素结合结构域(ubiquitin binding domain, UBD)。ACK1蛋白有着其特有的不同于其他酪氨酸激酶的结构特点: 其蛋白序列中SH3结构域位于激酶区的羧基侧, 而其他非受体酪氨酸激酶的蛋白序列中的SH3结构域通常位于激酶区的氨基侧^[11]。

ACK1作为酪氨酸激酶, 在细胞中主要行使着底物酪氨酸残基磷酸化的功能, 即催化底物蛋白的酪氨酸残基发生磷酸化, 在细胞信号传导通路中ACK1可将受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTKs)的信号传递给下游的效应蛋白。ACK1分子中MHR结构域的上游有一富含脯氨酸残基序列, 该氨基酸序列与SH3结构域中的蛋氨酸409残基相互作用, 促使MHR结构域与激酶结构域结合, 抑制激酶活性, 使ACK1处于失活态^[12-14]。当配体激活RTKs时, RTKs作用于ACK1的MHR结构域, 解除MHR对激酶的抑制作用, 使ACK1处于活化状态^[12,14,15]。ACK1还存在另外的激活方式, 近期研究^[16]发现, ACK1分子中SAM结构域含有膜向信号, 可促使ACK1定位于细胞膜, 同时ACK1分子对称同源二聚化, 最终使ACK1处于活化态。因此, ACK1可通过变构效应来改变自身激酶的活性, 使细胞迅速地适应周围环境的改变。

多个配体可以激活ACK1, 例如: 表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF), growth arrest specific gene 6, 调蛋白, 胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)和胰岛素, 提示ACK1是RTK信号的主要传导者^[9,10,17,18]。研究^[17]发现, EGFR调节ACK1激活的机制不仅揭示了EGFR通过磷酸化ACK1分子中的酪氨酸来激活ACK1, 并且还发现随着ACK1分子剂量的减少, EGFR分子自身的剂量也下降。这就说明了EGFR调节ACK1激活可以在维持ACK1的稳态中起作用, 反过来在EGF活化的细胞中ACK1也可以调节EGFR的量, 从而断开EGFR-ACK1信号通路。因此, 在细胞中通过SiRNA的方法来抑制ACK1的表达可抑制EGF诱导的

EGFR的降解^[19]。细胞中EGFR与ACK1相互作用之间保持平衡状态, 是否存在其他的蛋白来补偿由ACK1导致的EGFR量的减少, 目前还不清楚。在分子水平, ACK1分子中UBD结构域的缺失可抑制配体依赖的EGFR的降解, 提示ACK1可能通过UBD结构域来同时调节EGFR和ACK1自身的降解。与这些结论一致, 泛素连接酶可抑制ACK1的表达。ACK1分子的保守PPXY内在序列与含有WW2和WW3结构的E3泛素连接酶Nedd4-2作用时, 可引起ACK1的聚泛素化和降解^[20]。ACK1与肿瘤抑制物WWOX相互作用时, 也是通过该序列与WWOX相互作用导致其聚泛素化和降解^[9,20]。因此在肿瘤细胞中, ACK1与WWOX的相互作用可能妨碍ACK1与Nedd4-2的结合, 限制了ACK1的降解, 使ACK1的量处于稳定水平。

最近的研究^[21]发现, ACK1的UBD结构域可与自噬受体p62/SQSTM1相互作用, 提示ACK1与p62/SQSTM1, NBR1和Atg16L相互作用时可以诱导活化的EGFR降解。还有研究^[22]发现, ACK1与SIAH泛素连接酶相互作用, 也可以诱导活化的EGFR降解。SIAH泛素连接酶可抑制肿瘤形成^[23]。总之, 除了EGFR活化途径, 其他途径也可以诱导肿瘤形成。

2 ACK1在神经元细胞中的作用

在发育中的脑组织和成熟脑组织中ACK1的表达水平是很高的, 其中在海马回、新皮质和小脑中的表达水平是最高的^[24]。随着这些研究的发现, 有研究又发现ACK1可以在神经突触中起作用, 神经冲动越活跃, 其细胞内的ACK1 mRNA的水平也越高。在大脑发育增殖活跃的区域如脑室下区以及脑桥核与神经嵴起源的原始区域中, ACK1的表达显著升高, 提示其在大脑发育过程中的神经元细胞增殖和迁移的信号通路中可能发挥了重要作用^[25]。神经营养因子刺激神经元时, ACK1可通过与Trk受体相互作用导致其自身激活, 进而激活AKT信号通路^[26]。总之, 这些研究表明ACK1在神经营养因子信号传导, 神经纤维延伸和分支形成中起重要作用, 在大脑中ACK1的病理意义并不完全清楚, 直到有研究^[27]发现, 意大利Belgian家族3姐妹先天性癫痫和智能障碍, 被证实是常染色体隐性遗传, 并且可能与ACK1的基因突变有关。经外显子测序证实是ACK1基因中V638M

纯合子错位突变。和野生型ACK1蛋白不同, EGF配体治疗V638M突变蛋白没有诱导ACK1的降解, 主要是因为突变的ACK1不能结合E3泛素连接酶Nedd4-1和Nedd4-2。这些研究表明V638M突变可使ACK1表达水平上调。另外, 这些研究表面ACK1在先天性癫痫和智能障碍起某种作用, 具体起什么作用, 还需后续研究。

3 ACK1的致癌特性

ACK1蛋白的致癌特性的发现, 是通过研究激活的ACK1可促进不贴壁细胞生长和体内肿瘤的生长获得的^[9]。自从有了这一发现, 在随后的一些研究中又发现, 异常激活的ACK1致癌特性至少存在3种机制: (1)RTK的持续活化进而持续活化ACK1; (2)ACK1基因扩增; (3)ACK1基因体细胞错位突变。

ACK1具有快速被激活的特点, 以酪氨酸的磷酸化作为活化标准, 生长因子刺激细胞时不仅表现出快速的活化RTKs, 也观察到ACK1的快速活化, 激活过程呈时间依赖性^[9,10,17]。目前的研究发现, 细胞外信号调节ACK1的活化存在2种主要的机制: (1)RTKs直接激活ACK1; (2)细胞类型依赖性的特异性配体/RTK调节ACK1活化。另外, 多个RTKs可与ACK1相互作用诱导其激活, 由于细胞类型不同, 各种细胞中ACK1活化的持续时间存在明显的差异^[9,10,17,28]。

ACK1基因位于人染色体3q29。基因测序提示在多种类型的肿瘤细胞中ACK1基因明显扩增, 并诱发ACK1 mRNA过表达, 通过基因扩增来激活ACK1属于RTK非依赖途径。研究^[29-31]发现, ACK1基因扩增可见于宫颈癌, 卵巢癌, 肺鳞状细胞癌, 头颈部鳞状细胞癌, 乳腺癌, 前列腺癌和胃癌。

基因外显子测序表明肿瘤细胞中ACK1基因存在体细胞突变。ACK1的多种突变方式中, 已经明确的有71种错位突变、替换突变和10种无义突变。错位突变中的4个R34L、R99Q、E346K和M409I被研究的比较透彻, 因为他们定位于ACK1的功能区域^[17]。卵巢癌细胞中发现了ACK1-E346K突变, 表现出明显增高的ACK1自体活化特性^[14,17]。R34L编码的蛋白位于SAM结构域, R99Q和M409I编码的蛋白位于SH3结构域, 均表现出明显的ACK1自体活化特性。总之, 不同于ACK1基因扩增可见于将

■ 相关报道

中南大学湘雅医院的专家研究发现过表达ACK1可促进肝细胞肝癌转移, 并预示较差的临床预后。ACK1是通过促进肝细胞上皮间质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)来促进其转移的, 下调ACK1表达, 肝癌细胞中EMT减弱, 转移性降低。

■ 创新盘点

以往的研究提示, ACK1与人类很多肿瘤存在相关性, 但与肝癌的报道较少. 本文从肝癌的发生、发展及治疗等方面分析其与ACK1之间存在的联系, 为明确肝癌的生物学行为提供了较为全面的理论依据.

近1/4的宫颈癌、卵巢癌和肺癌患者, *ACK1*中错位突变的频率明显更低, 因此认为在多种类型肿瘤中通过*ACK1*基因扩增的途径是激活ACK1的主要途径.

4 肿瘤细胞中ACK1通过调节AKT的活化来抗凋亡和促增殖

ACK1可以将细胞外的信号传导给位于细胞质和细胞核的效应器, 这一特性可以将他与其他非受体酪氨酸激酶区别开来. 之前已经论述了ACK1在细胞中所起的作用和与细胞内多种共作用蛋白之间的关系. 因此我们仔细论述ACK1与下游效应器AKT之间的关系.

AKT分子主要以苏氨酸、丝氨酸残基磷酸化的方式被激活. AKT激活的主要通路是RTK/PI3K, 该通路的激活机制是: AKT先募集到细胞膜上, 然后AKT分子中的PH结构域与PIP3结合, 随后AKT中苏氨酸308和丝氨酸473被磷酸化, 进而诱发AKT激活^[32-34]. 最近的研究发现了AKT激活的新通路, 该通路是非依赖PIP3和PI3K的, 但是需要与非受体酪氨酸激酶相作用. 研究发现ACK1可直接与致癌因子AKT相互作用, 并使AKT酪氨酸176磷酸化. 酪氨酸176磷酸化的AKT选择性地结合于细胞质膜上的磷脂或磷脂酸, 随后苏氨酸308和丝氨酸473被磷酸化, AKT被激活^[17]. 活化的AKT转入细胞核, 进而抑制促凋亡基因和细胞周期停滞基因表达, 促进细胞有丝分裂, 起抑制细胞凋亡, 促进增殖作用^[7,17,35]. *ACK1*基因E346K体细胞突变也可以刺激AKT酪氨酸176磷酸化, 并激活AKT, 提示肿瘤细胞在致癌因子ACK1主导下可避开被抑制的RTK/PI3K依赖的AKT激活通路.

除了激活AKT途径, ACK1也可以通过与其他细胞存活途径来抑制细胞凋亡. 例如, 最近的研究^[36]发现果蝇中ACK1具有有效的抗凋亡特性, ACK1通过与2个效应蛋白相互作用来促进增殖基因和抗凋亡基因转录, 这2个蛋白是Drk(果蝇同源的GRB2)和yorkie, 一种转录调节辅激活物.

5 肝癌细胞中过表达ACK1促进转移并提示较差的临床预后

Lei等^[37]首先通过cDNA基因芯片筛查孤立性大肝癌(SLHCC, 单个结节, 肿瘤直径>5 cm)

和结节性肝癌(NHCC, 结节数≥2个), 结果提示肝癌组织中ACK1的表达水平明显高于癌旁正常肝组织. 随后他们又用实时荧光定量PCR(real-time fluorescent quantitative, qRT-PCR)证实了这一结论, 并用免疫组织化学的方法证实ACK1蛋白主要分布于细胞质. 总之, 在肝癌细胞中ACK1是过表达的.

Xie等^[38]应用qRT-PCR和免疫组织化学的方法分析150例肝癌患者手术切除标本中肝癌组织和癌旁组织ACK1的表达水平, 并将ACK1的表达水平与对应患者的临床病理特点作统计分析, 发现ACK1的表达水平与肿瘤的病理分级、数量、血管侵犯和TNM分期是正相关的, 而与患者的性别、年龄、HBsAg、甲胎蛋白、肿瘤数量、肝硬化和肿瘤包膜无明显的相关性. 他们又对患者进行了随访分析, 发现高ACK1表达组患者总体生存期和无病生存期明显低于低ACK1表达组患者. Lei等^[37]也用相似的方法发现了这一结论. 还有研究^[39]发现肝癌患者中ACK1过表达预示着肿瘤复发和较差的生存期. 因此, 我们认为过表达提示肝癌患者较差的临床预后.

肝癌的早期转移特性是导致其恶性程度高的原因之一^[5]. 研究发现ACK1参与了整合素介导的黑色素瘤细胞迁移. 整合素能够刺激黑色素瘤中的MCSP与ACK1结合并使之活化, 活化的ACK1与MCSP和Cdc42组成一个复合物, 该复合物又进一步募集p130cas并使之发生酪氨酸磷酸化激活, 从而促使黑色素瘤细胞发生运动迁移^[40]. Lei等^[37]首先检测转移能力不同的3种肝癌SHCC(小肝癌, 直接≤5 cm)、SLHCC和NHCC细胞中ACK1的表达水平, 发现转移能力最高的NHCC表达ACK1的水平是最高的. 随后他们又用下调ACK1表达的肝癌细胞株进行裸鼠肝脏成瘤实验, 发现和对照组相比, 下调ACK1表达的肝癌细胞株肝脏成瘤的直径要小并且成瘤结节数目要少. 随后又用下调ACK1表达的肝癌细胞株进行裸鼠肺转移实验, 发现下调ACK1表达后, 肺转移率更低并且转移结节数目更少.

上皮间质转化(epithelial to mesenchymal transition, EMT)被认为是导致肿瘤细胞转移的重要机制之一^[41-43]. EMT是指在某些生理和病理状况下, 上皮细胞暂时丧失其极性且表现出具有移行能力的间质细胞特征^[44]. 上皮细胞具

有极性并通过细胞间的桥连而紧密相连, 从而防止细胞的移动. 相反, 间质细胞之间没有稳定的连接, 且具有收缩和运动的能力. 在EMT的过程中, 上皮细胞获得间质细胞样特征, 失去彼此间的连接, 从而容易从原发部位脱落. EMT的主要分子特征为上皮细胞标志物表达的下调和间质细胞标志物表达的上调^[45]. 目前的研究^[45]发现EMT广泛存在于多种上皮来源的肿瘤中, 如卵巢癌、乳腺癌、口腔癌、食管癌、鼻咽癌以及直肠癌等, 且与肿瘤细胞的原位浸润和远处转移有密切关系. 最近的研究发现ACK1可能在EMT的过程中亦发挥一定的作用. 研究发现过表达ACK1后, 肝癌细胞中上皮细胞标志物如E-cadherin明显减少, 但是其细胞中检测到vimentin、fibronectin和N-cadherin等间质细胞标志物则显著增加, 提示ACK1可能参与了肝癌细胞的EMT. 该研究还发现ACK1通过磷酸化AKT丝氨酸473途径来激活AKT, 而不是磷酸化AKT苏氨酸308途径. 总之, 该研究认为肝癌细胞中ACK1可以通过激活AKT信号通路来促进EMT, 并进一步促进肝癌的转移. 肝癌细胞中ACK1是否可以通过其他途径来促进肝癌的转移, 目前还不明确.

6 ACK1小分子抑制剂

肝癌的治疗, 目前仍然首选手术切除治疗, 缺少有效的化疗药物. 肝癌细胞中过表达ACK1可促进肿瘤增殖、转移、侵袭^[37,38], 开发针对肝癌细胞中ACK1特异性抑制剂, 对于肝癌的治疗具有重大意义. 此前已有学者^[46]详细综述了多个ACK1小分子抑制剂的. 在众多ACK1抑制剂中, 已经在体外和体内评估对ACK1具有抑制效应的是达沙替尼和AIM-100. 达沙替尼不仅抑制ACK1磷酸化, 也抑制他的底物AR(雄激素受体)酪氨酸磷酸化, KDM3A酪氨酸磷酸化^[47,48]. 然而, 由于达沙替尼作用于多个酪氨酸激酶靶点, 很难说明他的激酶抑制效果是特异性地针对ACK1的, 因此限制了他在体内靶向抗癌的应用. 最近的报告^[49]显示, 伯舒替尼, 属于小分子激酶抑制剂, 能够靶向抑制KRAS突变的非小细胞肺癌细胞中Src和ACK1活性.

相对于达沙替尼和伯舒替尼, AIM-100被认为是特异性最好的ACK1抑制剂^[18,35,47,50,51]. 在乳腺癌和前列腺癌中, ACK1通过RTK的激

活而活化, 或者通过体细胞突变而自动活化, AIM-100可特异性地抑制AKT酪氨酸176磷酸化和AR酪氨酸267磷酸化^[18,35,51]. 尽管他有抑制肿瘤细胞增殖的能力, 由于他的水溶性差, 一直限制了他的临床应用.

7 结论

ACK1作为一个具有强大功能的非受体酪氨酸激酶在肝癌的生长和转移中发挥了十分重要的作用. 然而, ACK1在肝癌组织中表达上调的机制, 其表达与肝癌患者的预后及临床病理特征的关系尚有待进一步的研究加以阐明, 其在肝癌中的作用及其机制尚未完全清晰和统一. 我们相信, 深入研究ACK1在肝癌发病的分子机制及其与预后的关系, 将有望为肝癌的防治提供一个新的诊断、预后标志物和一个潜在的治疗靶点.

8 参考文献

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- Chen WQ, Zeng HM, Zheng RS, Zhang SW, He J. Cancer incidence and mortality in china, 2007. *Chin J Cancer Res* 2012; 24: 1-8 [PMID: 23359628 DOI: 10.1007/s11670-012-0001-6]
- Nishikawa H, Osaki Y, Endo M, Takeda H, Tsuchiya K, Joko K, Ogawa C, Taniguchi H, Orito E, Uchida Y, Izumi N. Comparison of standard-dose and half-dose sorafenib therapy on clinical outcome in patients with unresectable hepatocellular carcinoma in field practice: A propensity score matching analysis. *Int J Oncol* 2014; 45: 2295-2302 [PMID: 25230744 DOI: 10.3892/ijo.2014.2654]
- Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-1022 [PMID: 21374666 DOI: 10.1002/hep.24199]
- Han S, Han L, Yao Y, Sun H, Zan X, Liu Q. Activated hepatic stellate cells promote hepatocellular carcinoma cell migration and invasion via the activation of FAK-MMP9 signaling. *Oncol Rep* 2014; 31: 641-648 [PMID: 24284889 DOI: 10.3892/or.2013.2872]
- Mahajan K, Mahajan NP. Shepherding AKT and androgen receptor by Ack1 tyrosine kinase. *J Cell Physiol* 2010; 224: 327-333 [PMID: 20432460 DOI: 10.1002/jcp.22162]
- Mahajan K, Mahajan NP. PI3K-independent AKT activation in cancers: a treasure trove for novel therapeutics. *J Cell Physiol* 2012; 227: 3178-3184 [PMID: 22307544 DOI: 10.1002/jcp.24065]
- Manser E, Leung T, Salihuddin H, Tan L, Lim L. A non-receptor tyrosine kinase that inhibits the GTPase activity of p21cdc42. *Nature* 1993; 363: 364-367 [PMID: 8497321]

应用要点

ACK1与肝癌的发生、发展、侵袭、转移等生物学行为存在明显的相关性. 因此, 抑制ACK1及明确ACK1在肝癌中的调节机制将为肝癌的治疗提供新方向.

■名词解释

上皮间质转化(EMT): 上皮细胞暂时丧失其极性且表现出具有移行能力的间质细胞特征, 上皮细胞标志物有: α -E-Cadherin、 α - α -Catenin、 α - β -catenin、 α - γ -Catenin和 α - β -actin, 间质细胞标志物有: frbronection和 α -SMA.

- 9 Mahajan NP, Whang YE, Mohler JL, Earp HS. Activated tyrosine kinase Ack1 promotes prostate tumorigenesis: role of Ack1 in polyubiquitination of tumor suppressor Wwox. *Cancer Res* 2005; 65: 10514-10523 [PMID: 16288044]
- 10 Mahajan NP, Liu Y, Majumder S, Warren MR, Parker CE, Mohler JL, Earp HS, Whang YE. Activated Cdc42-associated kinase Ack1 promotes prostate cancer progression via androgen receptor tyrosine phosphorylation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 8438-8443 [PMID: 17494760]
- 11 Yokoyama N, Miller WT. Biochemical properties of the Cdc42-associated tyrosine kinase ACK1. Substrate specificity, autophosphorylation, and interaction with Hck. *J Biol Chem* 2003; 278: 47713-47723 [PMID: 14506255]
- 12 Gajiwala KS, Maegley K, Ferre R, He YA, Yu X. Ack1: activation and regulation by allostery. *PLoS One* 2013; 8: e53994 [PMID: 23342057 DOI: 10.1371/journal.pone.0053994]
- 13 Prieto-Echagüe V, Miller WT. Regulation of ack-family nonreceptor tyrosine kinases. *J Signal Transduct* 2011; 2011: 742372 [PMID: 21637378 DOI: 10.1155/2011/742372]
- 14 Prieto-Echagüe V, Gucwa A, Craddock BP, Brown DA, Miller WT. Cancer-associated mutations activate the nonreceptor tyrosine kinase Ack1. *J Biol Chem* 2010; 285: 10605-10615 [PMID: 20110370 DOI: 10.1074/jbc.M109.060459]
- 15 Lin Q, Wang J, Childress C, Yang W. The activation mechanism of ACK1 (activated Cdc42-associated tyrosine kinase 1). *Biochem J* 2012; 445: 255-264 [PMID: 22553920 DOI: 10.1042/BJ20111575]
- 16 Prieto-Echagüe V, Gucwa A, Brown DA, Miller WT. Regulation of Ack1 localization and activity by the amino-terminal SAM domain. *BMC Biochem* 2010; 11: 42 [PMID: 20979614 DOI: 10.1186/1471-2091-11-4]
- 17 Mahajan K, Coppola D, Challa S, Fang B, Chen YA, Zhu W, Lopez AS, Koomen J, Engelman RW, Rivera C, Muraoka-Cook RS, Cheng JQ, Schönbrunn E, Sebti SM, Earp HS, Mahajan NP. Ack1 mediated AKT/PKB tyrosine 176 phosphorylation regulates its activation. *PLoS One* 2010; 5: e9646 [PMID: 20333297 DOI: 10.1371/journal.pone.0009646]
- 18 Mahajan K, Challa S, Coppola D, Lawrence H, Luo Y, Gevariya H, Zhu W, Chen YA, Lawrence NJ, Mahajan NP. Effect of Ack1 tyrosine kinase inhibitor on ligand-independent androgen receptor activity. *Prostate* 2010; 70: 1274-1285 [PMID: 20623637 DOI: 10.1002/pros.21163]
- 19 Shen F, Lin Q, Gu Y, Childress C, Yang W. Activated Cdc42-associated kinase 1 is a component of EGF receptor signaling complex and regulates EGF receptor degradation. *Mol Biol Cell* 2007; 18: 732-742 [PMID: 17182860]
- 20 Chan W, Tian R, Lee YF, Sit ST, Lim L, Manser E. Down-regulation of active ACK1 is mediated by association with the E3 ubiquitin ligase Nedd4-2. *J Biol Chem* 2009; 284: 8185-8194 [PMID: 19144635 DOI: 10.1074/jbc.M806877200]
- 21 Jones S, Cunningham DL, Rappoport JZ, Heath JK. The non-receptor tyrosine kinase Ack1 regulates the fate of activated EGFR by inducing trafficking to the p62/NBR1 pre-autophagosome. *J Cell Sci* 2014; 127: 994-1006 [PMID: 24413169 DOI: 10.1242/jcs.136895]
- 22 Buchwald M, Pietschmann K, Brand P, Günther A, Mahajan NP, Heinzel T, Krämer OH. SIAH ubiquitin ligases target the nonreceptor tyrosine kinase ACK1 for ubiquitinylation and proteasomal degradation. *Oncogene* 2013; 32: 4913-4920 [PMID: 23208506 DOI: 10.1038/onc.2012.515]
- 23 Krämer OH, Stauber RH, Bug G, Hartkamp J, Knauer SK. SIAH proteins: critical roles in leukemogenesis. *Leukemia* 2013; 27: 792-802 [PMID: 23038274 DOI: 10.1038/leu.2012.284]
- 24 Ureña JM, La Torre A, Martínez A, Lowenstein E, Franco N, Winsky-Sommerer R, Fontana X, Casaroli-Marano R, Ibáñez-Sabio MA, Pascual M, Del Rio JA, de Lecea L, Soriano E. Expression, synaptic localization, and developmental regulation of Ack1/Pyk1, a cytoplasmic tyrosine kinase highly expressed in the developing and adult brain. *J Comp Neurol* 2005; 490: 119-132 [PMID: 16052498]
- 25 La Torre A, del Rio JA, Soriano E, Ureña JM. Expression pattern of ACK1 tyrosine kinase during brain development in the mouse. *Gene Expr Patterns* 2006; 6: 886-892 [PMID: 16750431]
- 26 La Torre A, del Mar Masdeu M, Cotrufo T, Moubarak RS, del Río JA, Comella JX, Soriano E, Ureña JM. A role for the tyrosine kinase ACK1 in neurotrophin signaling and neuronal extension and branching. *Cell Death Dis* 2013; 4: e602 [PMID: 23598414 DOI: 10.1038/cddis.2013.99]
- 27 Hitomi Y, Heinzen EL, Donatello S, Dahl HH, Damiano JA, McMahon JM, Berkovic SF, Scheffer IE, Legros B, Rai M, Weckhuysen S, Suls A, De Jonghe P, Pandolfo M, Goldstein DB, Van Bogaert P, Depondt C. Mutations in TNK2 in severe autosomal recessive infantile onset epilepsy. *Ann Neurol* 2013; 74: 496-501 [PMID: 23686771 DOI: 10.1002/ana.23934]
- 28 Galisteo ML, Yang Y, Ureña J, Schlessinger J. Activation of the nonreceptor protein tyrosine kinase Ack by multiple extracellular stimuli. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 9796-9801 [PMID: 16777958]
- 29 van der Horst EH, Degenhardt YY, Strelow A, Slavin A, Chinn L, Orf J, Rong M, Li S, See LH, Nguyen KQ, Hoey T, Wesche H, Powers S. Metastatic properties and genomic amplification of the tyrosine kinase gene ACK1. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 15901-15906 [PMID: 16247015]
- 30 Mahajan K, Mahajan NP. ACK1/TNK2 tyrosine kinase: An emerging target for cancer therapeutics. *AACR Education Book* 2014; 2014: 97-102 [DOI: 10.1158/AACR.EDB-14-6109]
- 31 Shinmura K, Kiyose S, Nagura K, Igarashi H, Inoue Y, Nakamura S, Maeda M, Baba M, Konno H, Sugimura H. TNK2 gene amplification is a novel predictor of a poor prognosis in patients with gastric cancer. *J Surg Oncol* 2014; 109: 189-197 [PMID: 24178904 DOI: 10.1002/jso.23482]
- 32 Manning BD, Cantley LC. AKT/PKB signaling: navigating downstream. *Cell* 2007; 129: 1261-1274 [PMID: 17604717]
- 33 Greer EL, Brunet A. FOXO transcription factors

- at the interface between longevity and tumor suppression. *Oncogene* 2005; 24: 7410-7425 [PMID: 16288288]
- 34 Huang H, Tindall DJ. Dynamic FoxO transcription factors. *J Cell Sci* 2007; 120: 2479-2487 [PMID: 17646672]
 - 35 Mahajan K, Coppola D, Chen YA, Zhu W, Lawrence HR, Lawrence NJ, Mahajan NP. Ack1 tyrosine kinase activation correlates with pancreatic cancer progression. *Am J Pathol* 2012; 180: 1386-1393 [PMID: 22322295 DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.12.028]
 - 36 Schoenherr JA, Drennan JM, Martinez JS, Chikka MR, Hall MC, Chang HC, Clemens JC. Drosophila activated Cdc42 kinase has an anti-apoptotic function. *PLoS Genet* 2012; 8: e1002725 [PMID: 22615583 DOI: 10.1371/journal.pgen.1002725]
 - 37 Lei X, Li YF, Chen GD, Ou DP, Qiu XX, Zuo CH, Yang LY. Ack1 overexpression promotes metastasis and indicates poor prognosis of hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2015; 6: 40622-40641 [PMID: 26536663 DOI: 10.18632/oncotarget.5872]
 - 38 Xie B, Zen Q, Wang X, He X, Xie Y, Zhang Z, Li H. ACK1 promotes hepatocellular carcinoma progression via downregulating WWOX and activating AKT signaling. *Int J Oncol* 2015; 46: 2057-2066 [PMID: 25738261 DOI: 10.3892/ijo.2015.2910]
 - 39 Wang B, Xu T, Liu J, Zang S, Gao L, Huang A. Overexpression of activated Cdc42-associated kinase1 (Ack1) predicts tumor recurrence and poor survival in human hepatocellular carcinoma. *Pathol Res Pract* 2014; 210: 787-792 [PMID: 25445114 DOI: 10.1016/j.prp.2014.09.014]
 - 40 Eisenmann KM, McCarthy JB, Simpson MA, Keely PJ, Guan JL, Tachibana K, Lim L, Manser E, Furcht LT, Iida J. Melanoma chondroitin sulphate proteoglycan regulates cell spreading through Cdc42, Ack-1 and p130cas. *Nat Cell Biol* 1999; 1: 507-513 [PMID: 10587647]
 - 41 Chang RM, Yang H, Fang F, Xu JF, Yang LY. MicroRNA-331-3p promotes proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma by targeting PH domain and leucine-rich repeat protein phosphatase. *Hepatology* 2014; 60: 1251-1263 [PMID: 24825302 DOI: 10.1002/hep.27221]
 - 42 Jou J, Diehl AM. Epithelial-mesenchymal transitions and hepatocarcinogenesis. *J Clin Invest* 2010; 120: 1031-1034 [PMID: 20335655 DOI: 10.1172/JCI42615]
 - 43 Mitra A, Mishra L, Li S. EMT, CTCs and CSCs in tumor relapse and drug-resistance. *Oncotarget* 2015; 6: 10697-10711 [PMID: 25986923]
 - 44 Hay ED. The extracellular matrix in development and regeneration. An interview with Elizabeth D. Hay. *Int J Dev Biol* 2004; 48: 687-694 [PMID: 15558460]
 - 45 Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 442-454 [PMID: 12189386]
 - 46 Mahajan K, Mahajan NP. ACK1 tyrosine kinase: targeted inhibition to block cancer cell proliferation. *Cancer Lett* 2013; 338: 185-192 [PMID: 23597703 DOI: 10.1016/j.canlet.2013.04.004]
 - 47 Mahajan K, Lawrence HR, Lawrence NJ, Mahajan NP. ACK1 tyrosine kinase interacts with histone demethylase KDM3A to regulate the mammary tumor oncogene HOXA1. *J Biol Chem* 2014; 289: 28179-28191 [PMID: 25148682 DOI: 10.1074/jbc.M114.584425]
 - 48 Liu Y, Karaca M, Zhang Z, Gioeli D, Earp HS, Whang YE. Dasatinib inhibits site-specific tyrosine phosphorylation of androgen receptor by Ack1 and Src kinases. *Oncogene* 2010; 29: 3208-3216 [PMID: 20383201 DOI: 10.1038/onc.2010.103]
 - 49 Tan DS, Haaland B, Gan JM, Tham SC, Sinha I, Tan EH, Lim KH, Takano A, Krisna SS, Thu MM, Liew HP, Ullrich A, Lim WT, Chua BT. Bosutinib inhibits migration and invasion via ACK1 in KRAS mutant non-small cell lung cancer. *Mol Cancer* 2014; 13: 13 [PMID: 24461128 DOI: 10.1186/1476-4598-13-13]
 - 50 DiMauro EF, Newcomb J, Nunes JJ, Bemis JE, Boucher C, Buchanan JL, Buckner WH, Cheng A, Faust T, Hsieh F, Huang X, Lee JH, Marshall TL, Martin MW, McGowan DC, Schneider S, Turci SM, White RD, Zhu X. Discovery of 4-amino-5,6-biaryl-furo[2,3-d]pyrimidines as inhibitors of Lck: development of an expedient and divergent synthetic route and preliminary SAR. *Bioorg Med Chem Lett* 2007; 17: 2305-2309 [PMID: 17280833]
 - 51 Mahajan K, Coppola D, Rawal B, Chen YA, Lawrence HR, Engelman RW, Lawrence NJ, Mahajan NP. Ack1-mediated androgen receptor phosphorylation modulates radiation resistance in castration-resistant prostate cancer. *J Biol Chem* 2012; 287: 22112-22122 [PMID: 22566699 DOI: 10.1074/jbc.M112.357384]

同行评价

本文综述了ACK1的结构特点、生物学功能及其与肝癌侵袭转移相关的研究进展。研究ACK1对肝癌侵袭、转移等生物学行为的调节作用,对于肝癌的发生、发展机制及治疗,具有重要的指导意义。

编辑: 郭鹏 电编: 李瑞芳





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

