

DJ-1 在消化系统肿瘤中的研究进展

朱小坚¹,熊文涛¹,朱正明²

(1. 南昌大学江西医学院,江西 南昌 330006;2. 南昌大学第二附属医院,江西 南昌 330006)

摘要:近年来,研究显示 DJ-1 作为一种多功能蛋白质在多种恶性消化系统肿瘤中高表达,参与了肿瘤的发生发展及侵袭转移等过程。在探寻 DJ-1 调控消化系统肿瘤进程的分子机制中提示 DJ-1 与抑癌基因 *PTEN* 密切相关。DJ-1 有望作为一种新型的血清学生物标志物用于消化系统肿瘤的早期诊断与预后判断,并且可能成为消化系统肿瘤治疗的潜在靶点。

关键词:DJ-1;消化系统肿瘤;分子机制

中图分类号:R735 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2018)08-0608-05

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2018.08.A009

Research Progress of DJ-1 in Digestive System Tumors

ZHU Xiao-jian¹,XIONG Wen-tao¹,ZHU Zheng-ming²

(1. Jiangxi Medical College of Nanchang University,Nanchang 330006,China;2. The Second Affiliated Hospital of Nanchang University,Nanchang 330006,China)

Abstract:In recent years, studies have shown that DJ-1 is highly expressed as a multifunctional protein in many malignant digestive system tumors and involved in the process of tumor development, invasion and metastasis. Studies on molecular mechanisms indicate that DJ-1 is interacted with tumor suppressor gene *PTEN* to regulate the progression of digestive system tumor. DJ-1 is expected to be used as a novel serum biomarker for the early diagnosis and prognosis of digestive system tumors, and a potential target for the treatment of digestive system tumors.

Key words:DJ-1; digestive system tumors; molecular mechanism

恶性肿瘤的发生、发展与相关基因的突变密切相关,其中包括原癌基因的活化、抑癌基因的失活,其本质是一种基因性疾病。*DJ-1* 基因起初由日本学者 Nagakubo 等^[1]在小鼠的 NIH3T3 细胞研究中发现并命名的,发现其编码的 DJ-1 蛋白能协同 H-Ras 蛋白引起小鼠 NIH-3T3 细胞的转化。早期对 DJ-1 的研究主要集中在帕金森综合征方面,表明 *DJ-1* 基因的突变与人类常染色体隐性早发型帕金森病息息相关。随着研究的深入,发现 DJ-1 在多种恶性肿瘤中异常表达^[2],并可能参与其发生、发展、侵袭、转移等过程。本文主要针对 *DJ-1* 基因在消化系统肿瘤的研究进展进行综述。

1 DJ-1 的结构

DJ-1 基因(又名 *PARK7* 基因)位于染色体 1P36.2-P36.3,全长约 24kb,包含 8 个外显子,其中外显子 1A、1B 为非编码区,外显子 2~7 为含有一个开放读码框的编码区,可编码 DJ-1 蛋白^[3]。前期研究显示 DJ-1 蛋白是一种包含 189 个氨基酸残基相对分子质量约为 20kD 的小分子蛋白,高度保守,全长编码序列 567bp,属于 DJ-1/ThiJ/PfpI 蛋白超家族^[4,5]。DJ-1 蛋白几乎在所有细胞核组织中都有表达,在睾丸、胰腺、肾脏、心脏、骨骼肌等组织中表达量相对较高,并且作为同源二聚体表达在细胞质、细胞核、线粒体等^[6,7]。Honbou 等^[8]首次报道了 DJ-1 蛋白在 X 射线下的晶体结构:DJ-1 蛋白通常在水溶液中作为二聚体存在,二聚体中心是一个由 $\beta 8$ 、 $\beta 9$ 转

收稿日期:2018-04-03;修回日期:2018-04-13

基金项目:国家自然科学基金项目(81560389)

通讯作者:朱正明,E-mail:zzm8654@163.com

角形成的发夹结构,该结构能促使两个 DJ-1 单体分子形成二聚体。DJ-1 单体是一个以 $\beta 2-\beta 1-\beta 4-\beta 5-\beta 7$ 为核心的平行 β 折叠结构, β 折叠两侧都是 α 螺旋结构,因此 DJ-1 单体具有类似三明治样的三维结构。另外还有几个与核心相关的二级结构,例如 $\beta 3$ 、 $\beta 6$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 6$ 等,DJ-1 单体总共包含 7 个 β 链和 9 个 α 螺旋。而且在研究中发现 DJ-1 蛋白中肽链的 C-末端 Asp-189 会因为结构紊乱而缺失,这提示我们 DJ-1 晶体中的二聚体形式不是由于晶体本身结构形成的,而是与生理功能有关。DJ-1 蛋白单体的二聚化的意义在于避免单体被降解,从而维持 DJ-1 蛋白在多种组织生理功能的稳定性。

2 DJ-1 的生物学特性

DJ-1 首次被 Nagakubo 等通过酵母双杂交法发现,表明 DJ-1 能与 H-RAS 协同作用,促使 NIH3T3 细胞的转化^[1]。随后研究显示 DJ-1 是个多功能蛋白,参与了细胞的多重生理病理过程,其中包括帕金森病的早发、氧化应激、分子伴侣以及肿瘤的发生发展等。

2.1 参与调控早发型帕金森病

DJ-1 参与帕金森病氧化应激引起的多巴胺能神经元病变过程,它作为一种抗氧化剂保护神经细胞免受氧化应激的损害。线粒体作为氧化应激的主要场所,一方面活性氧主要在线粒体产生,另一方面线粒体又是活性氧的攻击目标,线粒体功能的失调导致细胞损伤和神经退行性病变^[9-11]。另外 Hong 等^[12]通过测量分析 DJ-1 蛋白在脑脊液的表达水平明显下降,且与阴性对照组相比具有相对高的灵敏度和中等的特异性。这提示我们脑脊液中 DJ-1 蛋白可作为诊断帕金森病的生物学标志物。

2.2 参与氧化应激

大量研究表明,DJ-1 缺陷或过表达的模型表明 DJ-1 蛋白参与氧化应激反应^[13,14]。在氧化应激下氧化修饰后的 DJ-1 能充当细胞氧化还原的传感器,参与了细胞内的细胞保护性信号传导途径。DJ-1 的抗氧化作用是通过多种调节途径实现,Clements 等^[15]发现 DJ-1 基因能与 Nrf2 (核细胞因子 2 相关因子,一种主要的抗氧化转录调控因子)相互作用,通过抑制 Nrf2 的泛素化和降解,增强与抗氧化酶启动子的抗氧化反应元件的结合,阻断与抑制蛋白 keap1 结

合,从而稳定调控抗氧化功能。

2.3 分子伴侣

已报道 DJ-1 因具有类似 Hsp31 样分子伴侣结构,可通过阻止一些其他蛋白质的聚集来调节其他蛋白的功能。如 DJ-1 在氧化状态的细胞质环境中,以分子伴侣的形式与 α -突触核蛋白(a-synuclein)相互作用来预防 α -突触核蛋白纤维化^[16]。而且在探寻 DJ-1 调控 PD 发展的分子机制中发现,DJ-1 同样作为分子伴侣通过上调谷胱甘肽表达,抑制 A35T α -突触核蛋白的聚集及预防 α -突触核蛋白纤维化从而调控 PD 的发生发展^[17,18]。

2.4 肿瘤方面

DJ-1 与肿瘤病理生理机制和抑制细胞凋亡有关。如 DJ-1 通过隔离细胞核的 Daxx(细胞死亡相关蛋白)进入细胞质,保持细胞凋亡信号调节激酶 1 的激活,从而抑制细胞凋亡^[19];DJ-1 的过表达抑制抑癌基因 PTEN(编码特异性磷酸酯酶的抑癌基因)的表达,导致 PKB/Akt 的过度磷酸化从而增加细胞存活^[20];DJ-1 的过表达通过 p53-Bax-caspase 途径抑制细胞凋亡^[21]。

3 DJ-1 在消化系统肿瘤方面的研究进展

3.1 食管癌

DJ-1 首次被 Yuen 等^[22]证实参与了食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma,ESCC)的发生发展,且 DJ-1 的表达水平与其在细胞内的定位有关。DJ-1 在 ESCC 细胞核的表达水平明显升高且具有统计学意义,然而 DJ-1 在 ESCC 细胞细胞质的表达虽有所增高但没有达到统计学意义。同时发现 DJ-1 的核内高水平表达可能与食管癌的远处转移有关,DJ-1 核内高水平的表达提示 ESCC 患者预后差。Yuen 等在探寻 DJ-1 调控 ESCC 具体的分子机制过程中发现可能与抑癌基因 PTEN 激活 PI3K/Akt 方式和细胞核内的 Daxx 高表达有关。综上所述研究结果提示,DJ-1 在 ESCC 的转化和进展过程中起着非常重要的作用,并且原发性 ESCC 肿瘤中 DJ-1 核内高水平表达预示 ESCC 患者预后不良。

3.2 肝癌

Zhang 等^[23]通过肝癌组织和邻近的非肝癌组织

蛋白质组学的分析发现 DJ-1 在乙型肝炎病毒感染的 G1 期肝细胞癌中有差异性表达, 后续的免疫印迹与免疫组化法也证实了 DJ-1 蛋白在乙型肝炎病毒 (HBV) 感染的 G1 期肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 中的表达与邻近的非肿瘤组织相比下降了 3 倍多。这提示 DJ-1 可能在 HBV 感染的 G1 期 HCC 中可作为一个有前景的新型肿瘤生物标志物, 对于 HBV-感染的 HCC 的早期检测和诊断具有重要意义。随后 Liu 等^[24]通过探讨 DJ-1 在 HCC 临床病理组织本中的表达及其与 HCC 临床病理变量和生存预后的关联性中发现, DJ-1 在 HCC 组织中显著高表达; DJ-1 表达水平与术前 AFP、肝硬化、静脉侵犯、分化程度及 Edmondson-Sternier 分期等临床病理变量显著相关。临床研究表明, 血清 AFP 是 HCC 重要的诊断、预后的肿瘤标志物^[25]; 肝硬化、静脉侵犯及 Edmondson-Sternier 分期与 HCC 预后密切相关^[26]。综上所述, 表明 DJ-1 表达水平与 HCC 患者无瘤生存时间、总体生存时间高度相关。同时 Liu 等的课题研究中发现 HCC 组织中 PTEN 的表达水平较癌旁组织下调, 通过 Pearson 卡方检验相关性分析发现 DJ-1 的表达与 PTEN 表达显著负相关。Liu 等在前期研究的基础上继续挖掘探寻 DJ-1 调控肝癌细胞潜在的下游分子机制, 通过 RNA 转染技术在 HepG2 细胞系成功构建稳定的 DJ-1 敲除载体, 也证实了 DJ-1 的下调会增加 PTEN 的表达, 与此同时减少了 AKT 信号途径在 HepG2 细胞的表达。Liu 等还发现, 沉默 DJ-1 基因的表达会减弱 HepG2 细胞在体外的增殖、粘附、侵袭等, 抑制肿瘤细胞的生长。因此 DJ-1 被证实确实参与了调控 HCC 的发生和发展, 并且与负性调控 PTEN 紧密相关, 其具体下游机制还未完全阐明, 可能与调控 MAPKS、AKT 等多重致癌途径相关。另外 Chen 等^[27]在敲除了 DJ-1 的小鼠肝脏身上发现 DJ-1 可以通过调节炎症和纤维化生态位间接减弱了肝脏祖细胞 (liver progenitor cells, LPC) 的增殖扩张。LPC 总是在具有癌症倾向的慢性肝病中增殖, 它们被认为在驱动纤维化, 疾病进展中起主要作用, 甚至可能代表肿瘤起始细胞, 这也间接证明了 DJ-1 参与调控 HCC 的发生发展^[28]。早在 1860 年德国的病理学家 Rudolf Virchow 发现炎症与癌症存在相应的联系, 之后的研究证实慢性炎症与各种类型癌症的发病机制密切相关。Qiu 等^[29]从该角度

出发研究 DJ-1 调控肝癌细胞的具体机制, 发现 DJ-1 通过经典的炎症因子 IL-6 参与调控肝癌细胞的增殖, IL-6 激活下游的 pSTAT3 信号通路从而调控肝癌细胞的增殖。在敲除 DJ-1 后发现与前面的研究结果也是一致的。总而言之 DJ-1 作为一新发现的癌基因确实在肝癌细胞的发生发展过程中扮演着重要的角色, 通过其调控下游机制的研究可能对肝癌的早期诊断、治疗提供一个新思路。

3.3 胃癌

Shimwell 等^[30]在比较胃癌 (gastric carcinoma, GC) 高发区域 (日本) 与低发区域 (英国) 患者中的血清 DJ-1 浓度时发现 DJ-1 的表达水平有明显差异, 这提示我们 GC 的发病机制在高发与低发区域可能是不同的。然而, DJ-1 在 GC 转移中的作用, 尤其是其与 GC 预后的相关性仍不清楚。随后 Li 等^[31]在研究 GC 患者 DJ-1 与 PTEN 的表达与临床病理的关系中发现, DJ-1 的高表达与 GC 患者的淋巴结转移、远处转移和生存时间较短息息相关。深入研究 DJ-1 是否通过 SRC/ERK 的方式, 激活 uPA 和 MMP2 系统促进肿瘤细胞的侵袭转移, 但这一点并未在 GC 肿瘤细胞中监测到。Li 在研究中发现抑癌基因 PTEN 的下调或者失活可能与 GC 肿瘤细胞的远处转移有关, 但在多变量的统计分析中发现 PTEN 不是准确预测 GC 预后的独立因子。有趣的是只有 DJ-1 的高表达及其下调的 PTEN 表达以协同方式作用于 GC 肿瘤细胞才提示 GC 患者的预后较差, 其中任何一个都不是预测胃癌患者预后的独立因素。这提示我们 DJ-1 和 PTEN 的联合作用是新型分子靶点可用于设计新的预防和治疗策略来有效控制胃癌的发生发展。Zhu 等^[32]通过 DJ-1 的不同水平对胃癌细胞侵袭的影响, 在细胞水平证实 DJ-1 蛋白能促进胃癌细胞的侵袭。这与先前 Li 等的研究发现是一致的, 其机制可能与激活 Akt 信号传导通路, 上调 MMP-2、MMP-9 的表达, 进而增强胃癌细胞侵袭转移能力有关。而对于晚期胃癌其最常见的死亡原因之一就是胃癌的腹膜转移, Zhu 等证实 DJ-1 也参与其中。因此, 目前迫切需要进一步了解胃癌远处侵袭转移的分子机制, DJ-1 的发现可作为一个潜在的新型治疗靶点, 这可能有助于开发更有效的治疗方式。

3.4 胰腺癌

Tian 等^[33]首次发现 DJ-1 在胰腺导管腺癌 (pan-

creatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 患者的胰液中过表达。最近研究表明, DJ-1 被 He 等^[34]发现血清中 DJ-1 水平也明显增高, 相比于胰腺癌传统的血清标志物 CA19-9, 血清 DJ-1 诊断胰腺癌的灵敏度和特异性均高于 CA19-9, 且联合应用 DJ-1 和 CA19-9 的灵敏度高于 DJ-1 或 CA19-9。通过胰腺癌和正常胰腺组织、胰腺癌和慢性胰腺炎患者间、慢性胰腺炎和正常胰腺组织的对照发现, DJ-1 在不同胰腺疾病组中的表达水平不一, DJ-1 表达水平均有统计学意义, 且 DJ-1 表达水平逐渐增高。另外, 高水平的 DJ-1 提示预后不良。He 等^[35]在研究 DJ-1 调控胰腺导管腺癌侵袭转移的机制中发现 DJ-1 并没有通过调控 AKT 磷酸化, 发现 DJ-1 调控 PDAC 的另一种方式, 即通过 ERK/αPA 级联调节 PDAC 的侵袭和转移特性。对于已晚期的胰腺癌往往失去了手术的机会, 为了提高生活质量化疗成了最后的选择。但由于肿瘤内源性和外源性耐药的产生, 治疗效果很差。Chen 等^[36]在探讨 DJ-1 对胰腺肿瘤细胞凋亡和周期变化的作用以及 DJ-1 在吉西他滨诱导的胰腺肿瘤细胞株凋亡中的作用发现, 胰腺肿瘤细胞干扰 DJ-1 表达后促进了胰腺肿瘤细胞凋亡, 并且能够增加吉西他滨诱导的胰腺肿瘤细胞凋亡的敏感性。相反, DJ-1 的过表达促进胰腺肿瘤细胞的增殖, 且减弱了由吉西他滨诱导的胰腺肿瘤细胞的凋亡作用。Tsiaousidou 等^[37]也证实了 DJ-1 参与了胰腺癌对吉西他滨的耐药过程。这提示我们 DJ-1 在改善胰腺癌耐药过程中扮演着重要的角色, 其具体的分子调控机制还需要更多的深入研究。

3.5 结直肠癌

Lin 等^[38]通过 100 例不同分期的结直肠癌标本与正常的结肠组织标本比较发现, DJ-1 在结直肠癌组织中高表达, 之后研究 DJ-1 蛋白的表达与肿瘤临床病理特征之间的关系中发现与肿瘤的 TNM 分期有关, DJ-1 的表达水平越高, 结直肠癌患者的总体生存率越低。并且单变量和多变量分析都显示高级别 TNM 分期和 DJ-1 高表达的肿瘤与总体生存率密切相关。这提示我们 DJ-1 可以作为判断 CRC 预后的生物标志物与风险因素。同时研究 DJ-1 调控 CRC 侵袭转移潜在的分子机制发现 DJ-1 可能通过下调抑癌基因 *PTEN* 的表达和激活 AKT 信号通路。但是 DJ-1 介导的 CRC 发生发展的分子机制是非常

复杂的, *PTEN* 的下调和 AKT 的激活只是其中一种方式, 其潜在的分子机制还需要更多的实验研究。

3.6 胆管癌

Tabata 等^[39]通过蛋白质组学的方法发现 DJ-1 在胆管癌的表达上调, 后续研究 DJ-1 在浸润性肝外胆管癌(extrahepatic cholangiocarcinoma, EHCC)的作用时发现, 在浸润性的 EHCC 细胞中, 细胞质中 DJ-1 阳性 IHC 染色的频率显著高于非肿瘤性病变; 在多变量分析中来自浸润性 EHCC 细胞细胞质中的 DJ-1 的 IHC 染色的阴性结果可作为判断 EHCC 患者独立的不良预后因子; 相比于无转移性的 EHCC 患者, 有转移倾向的 EHCC 患者的血清 DJ-1 表达水平更高。综上 DJ-1 可能是判断 EHCC 预后的一种有效生物标志物。

4 结语与展望

当前临床和试验资料均表明, DJ-1 作为一多功能癌基因在多数消化系统的恶性肿瘤中高表达, 参与了肿瘤的发生发展及侵袭转移过程。关于 DJ-1 与消化系统肿瘤的关系, 目前仍存在许多待解决的问题, 如 DJ-1 促进消化系统肿瘤发生发展及侵袭转移的信号通路有哪些及具体的分子机制; DJ-1 在消化系统肿瘤中如何与抑癌基因 *PTEN* 作用, 激活 Akt 通路促进肿瘤细胞增殖; DJ-1 是否参与了消化系统肿瘤的耐药过程及其分子机制。因此, DJ-1 能否作为一种特异性与灵敏度均较好的血清学生物标志物用于消化系统肿瘤的早期诊断, 为消化系统肿瘤侵袭转移的防治提供新思路 and 新的干预环节以及 DJ-1 能否为消化系统肿瘤的治疗提供新的靶点和策略, 尚需要更多的深入研究。

参考文献:

- [1] Nagakubo D, Taira T, Kitaura H, et al. DJ-1, a novel oncogene which transforms mouse NIH3T3 cells in cooperation with ras [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, 231(2):509-513.
- [2] Cao J, Lou S, Ying M, et al. DJ-1 as a human oncogene and potential therapeutic target[J]. *Biochem Pharmacol*, 2015, 93(3):241-250.
- [3] Miller DW, Ahmad R, Hague S, et al. L166P mutant DJ-1, causative for recessive Parkinson's disease, is degraded through the ubiquitin-proteasome system[J]. *J Biol Chem*,

- 2003,278(38):36588–36595.
- [4] Jung HJ, Kim S, Kim YJ, et al. Dissection of the dimerization modes in the DJ-1 superfamily[J]. *Mol Cells*, 2012, 33(2): 163–171.
- [5] Lucas JJ, Marin I. A new evolutionary paradigm for the parkinson disease gene DJ-1[J]. *Mol Biol Evo*, 2006, 24(2):551–561.
- [6] Cookson MR. DJ-1, PINK1, and their effects on mitochondrial pathways[J]. *Mov Disord*, 2010, 25 Suppl 1:S44–S48.
- [7] Wilson MA. The role of cysteine oxidation in DJ-1 function and dysfunction[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15(1):111–122.
- [8] Honbou K, Suzuki NN, Horiuchi M, et al. The crystal structure of DJ-1, a protein related to male fertility and Parkinson's disease[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(33):31380–31384.
- [9] Elstner M, Morris CM, Heim K, et al. Expression analysis of dopaminergic neurons in Parkinson's disease and aging links transcriptional dysregulation of energy metabolism to cell death[J]. *Acta Neuropathol*, 2011, 122(1):75–86.
- [10] Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species[J]. *Biochem J*, 2009, 417(1):1–13.
- [11] Ariga H, Takahashi-Niki K, Kato I, et al. Neuroprotective function of DJ-1 in Parkinson's disease[J]. *Oxidat Med Cell Longe*, 2013, 2013:1–9.
- [12] Hong Z, Shi M, Chung KA, et al. DJ-1 and α -synuclein in human cerebrospinal fluid as biomarkers of Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2010, 133(3):713–726.
- [13] Canet-Aviles RM, Wilson MA, Miller DW, et al. The Parkinson's disease protein DJ-1 is neuroprotective due to cysteine-sulfenic acid-driven mitochondrial localization[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(24):9103–9108.
- [14] Taira T, Saito Y, Niki T, et al. DJ-1 has a role in antioxidative stress to prevent cell death[J]. *EMBO Rep*, 2004, 5(2):213–218.
- [15] Clements CM, McNally RS, Conti BJ, et al. DJ-1, a cancer- and Parkinson's disease-associated protein, stabilizes the antioxidant transcriptional master regulator Nrf2[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(41):15091–15096.
- [16] Zhou W, Zhu M, Wilson MA, et al. The oxidation state of DJ-1 regulates its chaperone activity toward α -synuclein[J]. *J Mol Biol*, 2006, 356(4):1036–1048.
- [17] Xiromerisiou G, Dardiotis E, Tsimourtou V, et al. Genetic basis of Parkinson disease[J]. *Neurosurg Focus*, 2010, 28(1):E7.
- [18] Ramsey CP, Tsika E, Ischiropoulos H, et al. DJ-1 deficient mice demonstrate similar vulnerability to pathogenic Ala53Thr human α -syn toxicity[J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(8):1425–1437.
- [19] Junn E, Taniguchi H, Jeong BS, et al. Interaction of DJ-1 with Daxx inhibits apoptosis signal-regulating kinase 1 activity and cell death[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(27):9691–9696.
- [20] 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.
- [21] Fan J, Ren H, Jia N, et al. DJ-1 decreases Bax expression through repressing p53 transcriptional activity[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(7):4022–4030.
- [22] Yuen HF, Chan YP, Law S, et al. DJ-1 could predict worse prognosis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*, 2008, 17(12):3593–3602.
- [23] Zhang D, Lim SG, Koay E S. 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.
- [24] Liu S, Long G, Wei H, et al. DJ-1 knockdown inhibits growth and xenograft-induced tumor generation of human hepatocellular carcinoma cells[J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(1):201–206.
- [25] Soresi M, Magliarisi C, Campagna P, et al. Usefulness of alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2003, 23(2C):1747–1753.
- [26] Shimada K, Sano T, Sakamoto Y, et al. A long-term follow-up and management study of hepatocellular carcinoma patients surviving for 10 years or longer after curative hepatectomy[J]. *Cancer*, 2005, 104(9):1939–1947.
- [27] Chen L, Luo M, Sun X, et al. DJ-1 deficiency attenuates expansion of liver progenitor cells through modulating the inflammatory and fibrogenic niches[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(6):e2257.
- [28] Kohn-Gaone J, Gogoi-Tiwari J, Ramm GA, et al. The role of liver progenitor cells during liver regeneration, fibrogenesis, and carcinogenesis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016, 310(3):G143–G154.
- [29] Qiu B, Wang J, Yu Y, et al. DJ-1 promotes development of DEN-induced hepatocellular carcinoma and proliferation of liver cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(5):8499–8511.
- [30] Shimwell NJ, Ward DG, Mohri Y, et al. Macrophage migration inhibitory factor and DJ-1 in gastric cancer: differences between high-incidence and low-incidence areas[J]. *Br J Cancer*, 2012, 107(9):1595–1601.
- [31] Li Y, Cui J, Zhang CH, et al. High-expression of DJ-1 and loss of PTEN associated with tumor metastasis and correlated with poor prognosis of gastric carcinoma[J]. *Int J Med Sci*, 2013, 10(12):1689–1697.
- [32] Zhu ZM, Li ZR, Huang Y, et al. DJ-1 is involved in the peritoneal metastasis of gastric cancer through activation of the Akt signaling pathway[J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(3):1489–1497.
- [33] Tian M, Cui YZ, Song GH, et al. Proteomic analysis identifies MMP-9, DJ-1 and A1BG as overexpressed proteins in pancreatic juice from pancreatic ductal adenocarcinoma patients[J]. *BMC Cancer*, 2008, 8:241.
- [34] He XY, Liu BY, Yao WY, et al. Serum DJ-1 as a diagnostic marker and prognostic factor for pancreatic cancer[J]. *J Dig Dis*, 2011, 12(2):131–137.
- [35] 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.
- [36] 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.
- [37] Tsiaousidou A, Lambropoulou M, Chatzitheoklitos E, et al. B7H4, HSP27 and DJ-1 molecular markers as prognostic factors in pancreatic cancer[J]. *Pancreatol*, 2013, 13(6):564–569.
- [38] Lin Y, Chen Q, Liu QX, et al. High expression of DJ-1 promotes growth and invasion via the PTEN-AKT pathway and predicts a poor prognosis in colorectal cancer[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(3):809–819.
- [39] Tabata Y, Nakanishi Y, Hatanaka KC, et al. DJ-1 is a useful biomarker for invasive extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Hum Pathol*, 2018, [Epub ahead of print]