

# 淀粉样前体蛋白在恶性肿瘤中的作用及研究进展

王琦<sup>1</sup>, 陆红玲<sup>2</sup>, 徐刚<sup>1</sup>

(1. 遵义医学院附属医院, 贵州 遵义 563099; 2. 遵义医学院生物化学教研室, 贵州 遵义 563099)

**摘要:** 淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 及其家族成员类淀粉样前体蛋白 1 和 2 (amyloid precursor-like protein 1/2, APLP1/2) 是高度保守的 I 型跨膜糖蛋白, 表达于各种组织细胞中。近年来报道, APP 和 APLP2 在多种恶性肿瘤细胞中表达升高, 并与癌症的发生、进展密切相关, 从而受到越来越多的关注。APP 与肿瘤坏死因子受体超家族中的死亡受体 6 (death receptor 6, DR6) 参与癌细胞的增殖、转移和侵袭。了解 APP 在恶性肿瘤中的表达及作用将为临床在癌症的诊断及治疗上提供新的方法和理论依据, 有望成为抗癌药物候选作用靶点。

**关键词:** 淀粉样前体蛋白; 类淀粉样前体蛋白; 恶性肿瘤; 死亡受体 6

**中图分类号:** R73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2018)02-0146-05

**doi:** 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.02.B013

## Research Progress on the Role of Amyloid Precursor Protein in Malignant Tumors

WANG Qi<sup>1</sup>, LU Hong-ling<sup>2</sup>, XU Gang<sup>1</sup>

(1. Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi 563000, China; 2. Department of Biochemistry, Zunyi Medical College, Zunyi 563000, China)

**Abstract:** Amyloid precursor protein (APP) and its family members of amyloid precursor-like protein 1 (APLP1) and amyloid precursor-like protein 2 (APLP2) are highly conserved type I transmembrane glycoprotein, and they are expressed in a variety of types of cells. Recently, the elevated expression of APP and APLP2 in multiple types of malignant tumors cells has been reported where it has a vital correlation with cancer oncogenesis and progression. As such, increasing attention has been drawn. By interacting with death receptor 6 (DR6), a member of the tumor necrosis factor receptor super family (TNFRSF), APP plays an integral role in tumor cell proliferation, migration and invasion. For this reason, understanding the expression and effect of APP would certainly facilitate the process of developing new methods and theoretical basis for the diagnosis and treatment of malignant tumors. APP could also become a promising target for anti-tumor drugs.

**Subject words:** amyloid precursor protein; amyloid precursor-like protein; neoplasm; death receptor 6

淀粉样前体蛋白 (APP) 是一种存在于人体各组织细胞上的单次跨膜蛋白, 广泛表达于脑、心、肺、肾脏及肠道等器官组织中<sup>[1]</sup>。APP 有两种高度同源性基因, 类淀粉样前体蛋白 1 和 2 (amyloid precursor-like protein 1/2, APLP1/APLP2) 三者共同构成 APP

基因家族。研究表明, APP 裂解后可产生具有毒性作用的  $\beta$ -淀粉样肽 ( $\beta$ -amyloid, A $\beta$ ), 其聚集形成的老年斑是导致阿尔兹海默症 (Alzheimer disease, AD) 发病的直接原因<sup>[2]</sup>。近年来, 在一些恶性肿瘤中发现 APP 或 APLP2 异常表达, 而且, APP 与其受体 DR6 可诱导内皮细胞的坏死, 进而导致癌细胞的外侵和转移<sup>[3]</sup>。因此, APP 在恶性肿瘤中的表达情况成为近年来研究的热点, 有望成为癌症药物治疗作用的新靶点。

**基金项目:** 卫生部医药卫生科技发展研究项目 (W2012RQ43); 贵州省社会发展科技处社会攻关计划 [黔科合 SY 字 (2012) 3099 号]

**通讯作者:** 徐刚, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 硕士; 遵义医学院附属医院胸外科, 贵州省遵义市汇川区大连路 201 号 (563099); E-mail: xglhl333@163.com

**收稿日期:** 2017-04-31; **修回日期:** 2017-06-31

## 1 APP 的结构及生理功能

APP 基因位于人类 21 号染色体长臂,约 240 个碱基对,18 个外显子。经转录、翻译和加工后形成 3 种不同长度肽链的蛋白亚型:APP695、APP751 和 APP770。APP695 是大脑中主要神经元,其表达高于另外两种亚型。APP 属于 I 型跨膜糖蛋白,其分子量约 110~130kD,包括较大的 N 端膜外(氨基端)结构域和较小的 C 端胞尾区(胞内羧基端)<sup>[1]</sup>。从 N 端到 C 端 APP 分为三个高度保守的区域,E1 和 E2 两个亚结构域为胞外结构部分,E3 结构域为胞质内区域。E1 结构域包括一个类生长因子结构域(growth factor-like domain,GFLD)和一个铜结合结构域(copper-binding domain,CuBD)。E2 又称为 APP 中央区域(central APP domain,CAPPD),由两个卷曲结构通过中心螺旋链接构成,是一个独立蛋白折叠单位,并具有可变性。E3 为保守结构域<sup>[4]</sup>。目前 APP 生理功能的研究尚未完全明确,但科学家已推测其在细胞黏附、信号传导等生命活动中发挥细胞表面受体的功能<sup>[5,6]</sup>。

APP 降解途径主要有两条:淀粉样蛋白产生途径(即  $\beta$ -分泌酶途径)和非淀粉样蛋白生成途径(即  $\alpha$ -分泌酶途径)<sup>[7]</sup>。生理条件下,以  $\alpha$ -分泌酶降解途径为主,产生的 sAPP $\alpha$  与表皮生长因子(epidermal growth factor,EGF)共同作用下,可促进神经干细胞的增殖和分化。研究证实 APP 的 E1 结构域存在生长因子样的亚结构域,说明 APP 具有类生长因子的功能<sup>[8]</sup>。APP 基因敲除的小鼠海马神经元轴突短且分支较少,而依靠 E1 结构域,APP 可促进神经生长因子的产生,还可促进轴突的生长,表明 APP 在轴突发育和分支的形成过程中具有一定作用<sup>[9,10]</sup>。病理条件下则以  $\beta$ -分泌酶降解途径为主,其产生的 A $\beta$  寡聚体是不可溶性,在神经组织中沉积下来,并通过自由基发挥很强的神经毒性作用,成为 AD 的主要致病因素<sup>[11]</sup>。Stanga 等<sup>[12]</sup>发现,APP 能够调节神经-肌肉接头处的乙酰胆碱(ACh)等递质的传递,维持记忆力和增强学习能力,调节胰岛细胞中相关信号通路,控制胰岛素在胞浆中的胰岛素含量<sup>[13]</sup>。

## 2 APP 其他家族成员的表达及作用

APP 基因家族的另外两种同源蛋白,APLP1 和

APLP2 具有高度同源性的氨基酸序列以及在结构上拥有相同保守结构域。目前,APLP1 的异构体只发现一种形式,而经选择性剪切的 APP 和 APLP2 可以形成不同表达形式的各种异构体,APP 和 APLP 可形成顺势或反式,同源或异源二聚体<sup>[8,14]</sup>。APP 和 APLPs 在细胞接触位点积聚,进一步说明 APP 和 APLP2 直接跨细胞相互作用的特性更为突出。APLP1 在人胚肾(HEK293)细胞中也形成跨细胞的相互作用,但这种跨细胞间相互作用在 APP 和 APLP2 细胞系统中还未被发现<sup>[15]</sup>。APLP1 表达局限于神经组织内,APP 和 APLP2 的表达广泛,并在肿瘤中存在异常表达,如甲状腺癌<sup>[16]</sup>、乳腺癌<sup>[17]</sup>、肺癌<sup>[18]</sup>、胰腺癌<sup>[19]</sup>、前列腺癌<sup>[20]</sup>和结肠癌<sup>[21]</sup>等。肿瘤细胞中两种蛋白的表达与癌细胞的增殖、侵袭和转移有一定关系<sup>[22]</sup>,可能促进癌细胞的增长,与癌症患者不良预后相关。

## 3 APP 家族在恶性肿瘤中的表达及作用

### 3.1 APP 与乳头状甲状腺癌

乳头状甲状腺癌(PTC)是最常见的甲状腺癌。离体实验中,PTC 患者的 APP 表达较非肿瘤组织明显增加<sup>[16]</sup>,肿瘤大小、淋巴结转移和囊外侵袭被认为是 PTC 患者重要的预后因素<sup>[23]</sup>。APP 高表达的患者生存率明显降低,预后相对较差,因此被认为是评价癌症预后的潜在生物标志物。

APP 经蛋白酶水解后释放 N 端部分(sAPP,soluble amyloid precursor-like protein),并通过 APP 胞内域中多种作用因子,如:Fe65,在肿瘤系统中诱导细胞增殖和迁移。研究表明,APP 作用于细胞表面,通过胞内域(APP intracellular domain,AICD)激活信号蛋白 Fe65,促进 APP 转运和水解,导致可溶性 APP 的增加<sup>[24]</sup>,说明 PTC 内 APP 高表达可能增加 sAPP 分泌。据报道,促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone,TSH)可诱导分化型甲状腺细胞内 APP 表达和 sAPP 释放,促进甲状腺上皮细胞从分化到增殖的改变<sup>[25]</sup>,在甲状腺上皮旁细胞,sAPP 作为一个自分泌的生长因子参与调节其增殖效果。因此,APP 表达可能与甲状腺致癌作用有关,可作为一种诊断标志物以及肿瘤生长的关键媒介,成为 PTC 分子靶向治疗的干预点。

### 3.2 APP与乳腺癌

乳腺癌是一种激素依赖性癌症,雄激素可上调乳腺癌中APP的表达,促进癌细胞的增殖活性,且乳腺癌中APP的表达较正常乳腺组织中明显增加<sup>[17]</sup>,说明乳腺癌中APP表达可能受雄激素调节。同时,APP高表达使乳腺癌细胞易于转移和扩散,预后较差,而当APP被抑制时,癌细胞生长明显减少<sup>[26]</sup>。

Takagi等<sup>[17]</sup>发现APP阳性表达于乳腺癌细胞的胞质,正常腺体和基质上表达为阴性,并在大多数乳腺癌组织中发现雄激素受体(androren receptor, AR)的表达,且雄激素受体标记指数(androren receptor labeling index, AR LI)与APP表达水平显著相关,而与患者年龄、绝经期水平、临床分期、肿瘤病理因素、淋巴结转移及ER表达等无关。说明乳腺癌组织中APP表达可能受雄激素调节,并在乳腺癌中表达具有一定特异性。

另有研究发现,在雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性的乳腺癌病例中,雌激素增加了sAPP的聚集,APP高表达使其复发风险增加,表明APP在雌激素受体阳性乳腺癌细胞的增殖和癌症进展过程中起着关键作用,其表达水平被认为是乳腺癌患者重要的预后因素<sup>[17]</sup>。

### 3.3 APP与肺癌

最早由Itoh等<sup>[18]</sup>提出分泌型APP在肺癌中表达上调,而Sobol等<sup>[27]</sup>在近期研究中验证了APP在肺癌中的作用。用APP特异性的siRNA转染非小细胞肺癌细胞,发现当APP表达下调时,因细胞周期蛋白C的去稳定作用,导致G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>细胞周期停滞和pRb蛋白磷酸化水平降低、细胞畸形、以及因细胞膜通透性增加而造成的细胞坏死。表明APP在调控细胞周期进程及蛋白质合成速率上起着核心作用,其功能失调会造成细胞畸形和死亡。建立小鼠的肺癌模型中,肿瘤细胞诱导内皮细胞坏死也是通过APP表达来实现的,并促进了癌症外侵和转移<sup>[3]</sup>。但目前关于APP在肺癌中具体的表达及作用机制研究相对较少,还需进一步的研究来阐明。

### 3.4 APP与胰腺癌

据报道<sup>[19]</sup>,胰腺导管腺癌具有很强的侵袭性和转移性,约20%经手术治疗的患者因远处转移导致其术后存活率很低。APLP2高表达于胰腺肿瘤细胞的胞质,并在原发性胰腺癌中表达增加,特别在合并

膈肌和小肠转移的胰腺癌中保持高水平表达。APLP2的表达可能是胰腺癌具有侵袭性的一个相关因素,其高表达提示预后和分期更差,并作为癌基因,调节肌动蛋白而使肿瘤细胞获得能动性和发生转移,同时调控癌细胞的增殖。Knock-down胰腺癌中APLP2表达可改变肌动蛋白骨架结构、降低癌细胞增长速率以及减少癌细胞的迁徙和侵袭能力<sup>[28,29]</sup>。Hansel等<sup>[30]</sup>证明,sAPP可作为自分泌生长因子,提高胰腺癌细胞、甲状腺上皮细胞和成纤维细胞的增殖能力,利于癌细胞的增殖和迁移,并能诱导细胞凋亡、调节细胞增殖以及重塑细胞骨架。APP可通过sAPP信号通路促进胰腺癌细胞增殖,由此可见,APP和APLP2有望成为抗癌药物的作用靶点之一。

### 3.5 APP与前列腺癌

前列腺癌是一种雄激素敏感性肿瘤,联合应用抗雄激素药物的激素疗法可抑制其生长,但多数前列腺癌的内分泌治疗效果不佳<sup>[31]</sup>。AR是重要的转录因子,调节各种靶向基因,使激素依赖性前列腺癌发生病理生理改变,在前列腺癌中发挥着关键作用<sup>[32]</sup>。APP作为雄激素敏感性基因,可诱导雄激素传导信号通路从而使前列腺癌增殖和扩散,促进癌细胞的生长<sup>[20]</sup>。已有报道表明<sup>[33]</sup>,APP在细胞质中免疫染色增强,前列腺癌患者和雌激素受体阳性的乳腺癌患者中,APP较高的免疫反应性提示预后更差,而Knock-down APP表达可抑制肿瘤的生长,说明APP是一个潜在的肿瘤标志物,可初步预测前列腺癌病情演变,对前列腺癌的临床治疗有一定指导作用。另外,APP可能通过调节金属蛋白酶和上皮-间质相关基因表达来调控前列腺癌细胞的增殖和迁徙,可作为潜在的靶向分子,用于前列腺癌的诊断及可替代治疗上。

### 3.6 APP与结肠癌

在体和离体实验均显示,APP和APLP2高表达于结肠癌,并强染色于结肠癌腺体的胞质中,不表达或低水平表达于正常结肠的黏膜上皮。同时APP促进结肠癌细胞的生长和增殖,在纤维母细胞和上皮细胞的生长中起关键作用,对包括肿瘤细胞在内的神经细胞和非神经细胞的生长及其存活率至关重要,敲减APP的表达,可抑制肿瘤细胞的生长<sup>[21]</sup>。研究发现,在具有错配修复能力的散发型早期结肠癌患者中,转移倾向增加是APP编码基因特征之一,



Knock-down APLP2 基因能减少结肠癌细胞株 Caco2 的增殖<sup>[34,35]</sup>。结肠癌细胞中, APLP2 的表达与人白细胞抗原 B 相关抗原转录因子 3 (human leukocyte antigen-B-associated transcript 3, Bat3) 的表达显著相关, Bat3 和 APLP2 可共同抑制其泛素化, 进而阻止蛋白酶体的降解<sup>[36]</sup>。此结果表明, Bat3 通过稳定 APLP2, 可促进 APLP2 增强结肠癌细胞的生长。APP 作为肿瘤细胞生长的关键媒介, 可能成为癌症药物治疗的作用靶点, 有效的控制其表达, 可抑制结肠癌的发展和癌细胞的扩散。

## 4 APP 与 DR6 诱导内皮细胞死亡

死亡受体 6 (death receptor 6, DR6) 属于 I 型跨膜蛋白, 其配体是 APP。DR6 广泛表达于人体各种组织, 并在很多肿瘤细胞系中高表达<sup>[37]</sup>, 如黑色素瘤、乳腺癌、肺癌、前列腺癌和结直肠癌细胞系, 并参与调节细胞增殖和凋亡<sup>[38]</sup>, 研究表明, 敲除 APP 在肿瘤细胞中的表达, 可以极大减少内皮细胞的死亡和肿瘤细胞经内皮细胞层的转移<sup>[39,40]</sup>。在体和离体环境下, 肿瘤细胞可通过 APP-DR6, 经内皮细胞中 RIPK1/RIPK3/MLKL 信号通路来诱导内皮细胞发生程序性坏死和凋亡, 致使肿瘤细胞外侵和转移<sup>[3]</sup>。在内皮细胞坏死之后, 肿瘤细胞便可直接穿过内皮细胞的间隙, 促进肿瘤细胞的侵袭性和转移性<sup>[20]</sup>。基于肿瘤细胞的这种外渗和转移机制, 表明内皮细胞坏死的信号通路可能作为抗转移治疗新靶点。然而, 关于 APP 与 DR6 如何在内皮细胞中调控这些信号通路, 从而引起内皮细胞的坏死及凋亡的具体相关机制还未十分明确, 有待进一步深入的研究和探索。

## 5 结 语

大量研究证实, APP 的表达增加是 AD 发病风险因素之一。近年来研究发现, APP 的生理功能具有多样性和复杂性, 其表达受多基因、多信号通路的调节, 且广泛表达于多种器官组织细胞中, 参与多种物质的调节, 并在神经系统的发育和一些肿瘤的演变过程中起着关键作用。APP 家族成员是高度保守的蛋白, 尽管它们在结构上相似, 但 APP 和 APLP2 有着相异且独特的功能。而且, 随着癌症进程的展

展, APP 和 APLP2 的表达有不同程度上调或下降。虽然癌细胞中 APP 发挥作用的具体信号通路仍未完全明确, 但有报道显示转录共激活因子 (Yes-associated protein, YAP) 可能参与其中, 并影响癌症的发生发展, 促进癌细胞的增殖和侵袭能力<sup>[41]</sup>。关于 APP 和 APLP2 在肿瘤模型中翻译后修饰 (如磷酸化和糖基化) 的作用还有待更深入研究<sup>[42]</sup>。了解 APP 的结构和生理功能以及在癌症中具体作用机制将帮助人们更好的理解 APP 在癌症中的功能。APP 作为 DR6 的配体, 涉及多种肿瘤的发生、侵袭和转移, 其基础研究对揭示肿瘤的发生和进展起提示和促进作用; 临床上, APP 对很多肿瘤的诊断和治疗及疗效预测均有重要价值, 对肿瘤治疗靶点的研究起重要指导作用。

## 参考文献:

- [1] Nalivaeva NN, Turner AJ. The amyloid precursor protein: a biochemical enigma in brain development, function and disease[J]. FEBS Lett, 2013, 587(13): 2046–2054.
- [2] Norstrom E. Metabolic processing of the amyloid precursor protein—new pieces of the Alzheimer's puzzle [J]. Discov Med, 2017, 23(127): 269–276.
- [3] Strilic B, Yang L, Albarrán-Juárez J, et al. Tumour-cell-induced endothelial cell necroptosis via death receptor 6 promotes metastasis[J]. Nature, 2016, 536(7615): 215–218.
- [4] Coburger I, Dahms SO, Roeser D, et al. Analysis of the overall structure of the multi-domain amyloid precursor protein (APP) [J]. PLoS One, 2013, 8(12): e81926.
- [5] Nizzari M, Venezia V, Repetto E, et al. Amyloid precursor protein and Presenilin1 interact with the adaptor GRB2 and modulate ERK 1,2 signaling [J]. J Biol Chem, 2007, 282(18): 13833–13844.
- [6] Gralle M, Ferreira ST. Structure and functions of the human amyloid precursor protein: the whole is more than the sum of its parts[J]. Prog Neurobiol, 2007, 82(1): 11–32.
- [7] Zhou ZD, Chan CH, Ma QH, et al. The roles of amyloid precursor protein (APP) in neurogenesis: Implications to pathogenesis and therapy of Alzheimer disease [J]. Cell Adh Migr, 2011, 5(4): 280–292.
- [8] Baumkötter F, Wagner K, Eggert S, et al. Structural aspects and physiological consequences of APP/APLP trans-dimerization[J]. Exp Brain Res, 2012, 217(3–4): 389–395.
- [9] Zhou F, Gong K, Song B, et al. The APP intracellular domain (AICD) inhibits Wnt signalling and promotes neurite outgrowth[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1823(8): 1233–1241.
- [10] Fanutza T, Del PD, Ford MJ, et al. APP and APLP2 interact with the synaptic release machinery and facilitate transmitter release at hippocampal synapses [J]. Elife, 2015, 4: e09743.
- [11] Quiroz-Baez R, Rojas E, Arias C. Oxidative stress promotes JNK-dependent amyloidogenic processing of nor-

- mally expressed human APP by differential modification of alpha-, beta- and gamma-secretase expression [J]. *Neurochem Int*, 2009, 55(7):662–670.
- [12] Stanga S, Zanou N, Audouard E, et al. APP-dependent glial cell line-derived neurotrophic factor gene expression drives neuromuscular junction formation [J]. *FASEB J*, 2016, 30(5):1696–1711.
- [13] Vignini A, Giulietti A, Nanetti L, et al. Alzheimer's disease and diabetes: new insights and unifying therapies [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2013, 9(3):218–227.
- [14] Jacobsen KT, Iverfeldt K. Amyloid precursor protein and its homologues; a family of proteolysis-dependent receptors [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2009, 66(14):2299–2318.
- [15] Kaden D, Voigt P, Munter LM, et al. Subcellular localization and dimerization of APLP1 are strikingly different from APP and APLP2 [J]. *J Cell Sci*, 2009, 122(Pt 3):368–377.
- [16] Yang Z, Fan Y, Deng Z, et al. Amyloid precursor protein as a potential marker of malignancy and prognosis in papillary thyroid carcinoma [J]. *Oncol Lett*, 2012, 3(6):1227–1230.
- [17] Takagi K, Ito S, Miyazaki T, et al. Amyloid precursor protein in human breast cancer: an androgen-induced gene associated with cell proliferation [J]. *Cancer Sci*, 2013, 104(11):1532–1538.
- [18] Itoh H, Kataoka H, Koita H, et al. Establishment of a new human cancer cell line secreting protease nexin- II / amyloid beta protein precursor derived from squamous-cell carcinoma of lung [J]. *Int J Cancer*, 1991, 49(3):436–443.
- [19] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2):87–108.
- [20] Takayama K, Tsutsumi S, Suzuki T, et al. Amyloid precursor protein is a primary androgen target gene that promotes prostate cancer growth [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(1):137–142.
- [21] Venkataramani V, Rossner C, Iffland L, et al. Histone deacetylase inhibitor valproic acid inhibits cancer cell proliferation via down-regulation of the alzheimer amyloid precursor protein [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(14):10678–10689.
- [22] Pandey P, Sliker B, Peters HL, et al. Amyloid precursor protein and amyloid precursor-like protein 2 in cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(15):19430–19444.
- [23] Ito Y, Miyauchi A. Prognostic factors of papillary and follicular carcinomas in Japan based on data of kuma hospital [J]. *J Thyroid Res*, 2012, 2012:973497.
- [24] King GD, Scott TR. Adaptor protein interactions: modulators of amyloid precursor protein metabolism and Alzheimer's disease risk? [J]. *Exp Neurol*, 2004, 185(2):208–219.
- [25] Pietrzik CU, Hoffmann J, Stöber K, et al. From differentiation to proliferation: the secretory amyloid precursor protein as a local mediator of growth in thyroid epithelial cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95(4):1770–1775.
- [26] Lim S, Yoo BK, Kim HS, et al. Amyloid- $\beta$  precursor protein promotes cell proliferation and motility of advanced breast cancer [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14:928.
- [27] Sobol A, Galluzzo P, Weber MJ, et al. Depletion of amyloid precursor protein (APP) causes G<sub>0</sub> arrest in non-small cell lung cancer (NSCLC) cells [J]. *J Cell Physiol*, 2015, 230(6):1332–1341.
- [28] Peters HL, Tuli A, Wang X, et al. Relevance of amyloid precursor-like protein 2 C-terminal fragments in pancreatic cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2012, 41(4):1464–1474.
- [29] Pandey P, Rachagani S, Das S, et al. Amyloid precursor-like protein 2 (APLP2) affects the actin cytoskeleton and increases pancreatic cancer growth and metastasis [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(4):2064–2075.
- [30] Hansel DE, Rahman A, Wehner S, et al. Increased expression and processing of the Alzheimer amyloid precursor protein in pancreatic cancer may influence cellular proliferation [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(21):7032–7037.
- [31] Taplin ME. Drug insight: role of the androgen receptor in the development and progression of prostate cancer [J]. *Nat Clin Pract Oncol*, 2007, 4(4):236–244.
- [32] Chen CD, Welsbie DS, Tran C, et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy [J]. *Nat Med*, 2004, 10(1):33–39.
- [33] Miyazaki T, Ikeda K, Horie-Inoue K, et al. Amyloid precursor protein regulates migration and metalloproteinase gene expression in prostate cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 452(3):828–833.
- [34] Hong Y, Downey T, Eu KW, et al. A 'metastasis-prone' signature for early-stage mismatch-repair proficient sporadic colorectal cancer patients and its implications for possible therapeutics [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2010, 27(2):83–90.
- [35] Moss AC, Doran PP, Macmathuna P. In silico promoter analysis can predict genes of functional relevance in cell proliferation: validation in a colon cancer model [J]. *Transl Oncogenomics*, 2007, 2:1–16.
- [36] Wu W, Song W, Li S, et al. Regulation of apoptosis by Bat3-enhanced YWK- II / APLP2 protein stability [J]. *J Cell Sci*, 2012, 125(Pt 18):4219–4229.
- [37] Kasof GM, Lu JJ, Liu D, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  induces the expression of DR6, a member of the TNF receptor family, through activation of NF- $\kappa$ B [J]. *Oncogene*, 2001, 20(55):7965–7975.
- [38] Pan G, Bauer JH, Haridas V, et al. Identification and functional characterization of DR6, a novel death domain-containing TNF receptor [J]. *FEBS Lett*, 1998, 431(3):351–356.
- [39] Nikolaev A, McLaughlin T, O'Leary DD, et al. APP binds DR6 to trigger axon pruning and neuron death via distinct caspases [J]. *Nature*, 2009, 457(7232):981–989.
- [40] Xu K, Olsen O, Tzvetkova-Robev D, et al. The crystal structure of DR6 in complex with the amyloid precursor protein provides insight into death receptor activation [J]. *Genes Dev*, 2015, 29(8):785–790.
- [41] Yang S, Zhang L, Purohit V, et al. Active YAP promotes pancreatic cancer cell motility, invasion and tumorigenesis in a mitotic phosphorylation-dependent manner through LPAR3 [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(34):36019–36031.
- [42] Acevedo KM, Opazo CM, Norrish D, et al. Phosphorylation of amyloid precursor protein at threonine 668 is essential for its copper-responsive trafficking in SH-SY5Y neuroblastoma cells [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(16):11007–11019.