

HIP1 影响食管鳞癌 Akt/GSK3 β 信号通路及 EMT 相关蛋白表达分析

孙 盈, 杨 锋, 夏靖华, 文苗苗, 王雪娇, 张晏宁, 张 娇, 张志培, 姜 涛
(空军军医大学第二附属医院, 陕西 西安 710038)

摘 要: [目的] 探讨亨廷顿蛋白相互作用蛋白 1(huntingtin interacting protein 1, HIP1) 促进食管鳞癌转移的作用及机制。[方法] 采用 qRT-PCR 及 Western blot 检测 Akt 抑制剂处理 HIP1 高或低表达食管鳞癌细胞系中 HIP1、GSK3 β 及 EMT 标志性分子 E-cadherin 和 Vimentin 的表达。采用 IHC 检测食管鳞癌组织样本中目的分子的表达, 并分析其表达相关性。[结果] qRT-PCR 和 Western blot 结果显示: 与对照组、shRNA-对照组相比, shRNA-HIP1 组细胞中 Akt、GSK3 β 及 Vimentin 基因和蛋白表达显著降低 ($P < 0.001$), E-cadherin 基因和蛋白表达显著升高 ($P < 0.001$); 与对照组、OE-对照组相比, OE-HIP1 组细胞中 Akt、GSK3 β 及 Vimentin 基因和蛋白表达显著升高 ($P < 0.001$), E-cadherin 基因和蛋白表达显著降低 ($P < 0.001$)。IHC 及相关性分析结果显示, HIP1 与 GSK3 β 、Vimentin 表达呈正相关 ($r = 0.336, P < 0.001$; $r = 0.561, P < 0.001$), 与 E-cadherin 表达呈负相关 ($r = -0.169, P = 0.027$); GSK3 β 与 Vimentin 表达呈正相关 ($r = 0.317, P < 0.001$), 与 E-cadherin 表达呈负相关 ($r = -0.171, P = 0.025$)。Akt 抑制剂处理 HIP1 高或低表达食管鳞癌细胞系结果显示, Akt 抑制剂处理后 E-cadherin 表达升高, GSK3 β 及 Vimentin 表达降低。[结论] HIP1 可能通过激活 Akt/GSK3 β 信号通路促进食管鳞癌 EMT 的发生。

主题词: 亨廷顿蛋白相互作用蛋白 1; 上皮间充质转化; 食管鳞癌

中图分类号: R735.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)05-0407-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.05.B008

Effect of HIP1 on Expression of EMT-related Proteins in Esophageal Squamous Cell Carcinoma Through Akt/GSK3 β Signaling Pathway

SUN Ying, YANG Feng, XIA Jing-hua, WEN Miao-miao, WANG Xue-jiao, ZHANG Yan-ning, ZHANG Jiao, ZHANG Zhi-pei, JIANG Tao

(The Second Affiliated Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710038, China)

Abstract: [Objective] To investigate the effect of huntingtin interacting protein 1(HIP1) on epithelial-mesenchymal transition(EMT) related proteins in esophageal squamous cell carcinomas(ESCC) and its mechanism. [Methods] The protein expressions of HIP1, GSK3 β , EMT related molecules E-cadherin and Vimentin in cancer tissue samples from 173 ESCC patients were detected by immunohistochemistry(IHC). The mRNA and protein expressions of above indicators were also detected by qRT-PCR and Western blot in ESCC cell lines EC109 and Kyse30, respectively. [Results] IHC and correlation analysis showed that HIP1 expression was positively correlated with GSK3 β and Vimentin ($r = 0.336, P < 0.001$; $r = 0.561, P < 0.001$), and was negatively correlated with E-cadherin expression ($r = -0.169, P = 0.027$). GSK3 β expression was positively correlated with Vimentin expression ($r = 0.317, P < 0.001$) and negatively correlated with E-cadherin expression ($r = -0.171, P = 0.025$). The qRT-PCR and Western blot showed that, compared with the control group and the shRNA-control group, the mRNA and protein expressions of Akt, GSK3 β and Vimentin in the shRNA-HIP1 group were significantly decreased ($P < 0.001$), while the expression of E-cadherin was significantly increased ($P < 0.001$). Compared with control group and OE-control group, the mRNA and protein expressions of Akt, GSK3 β , and Vimentin in OE-HIP1 group were significantly increased ($P < 0.001$), while the expression of E-cadherin were significantly decreased ($P < 0.001$). The expression of E-cadherin was increased, while the expression of GSK3 β and Vimentin was decreased in EC109 and Kyse30 cells treated with Akt inhibitor. [Conclusion] HIP1 may promote EMT through activation of Akt/GSK3 β signaling pathway in ESCC.

Subject words: huntingtin interacting protein 1; epithelial mesenchymal transformation; esophageal squamous cell carcinomas

通信作者: 张志培, 副教授, 博士; 空军军医大学第二附属医院胸外科, 陕西省西安市灞桥区

新寺路 569 号(710038); E-mail: zzpzyy@fmmu.edu.cn

姜涛, 教授, 主任医师, 博士; 空军军医大学第二附属医院胸外科, 陕西省西安市

灞桥区新寺路 569 号(710038); E-mail: jiangtao@fmmu.edu.cn

收稿日期: 2019-09-17; 修回日期: 2020-01-16

我们前期研究发现 HIP1 蛋白是食管鳞癌组织中的差异蛋白^[1]。细胞功能学实验结果显示沉默 *HIP1* 基因可有效抑制人食管癌 EC109 细胞的迁移和侵袭^[2],提示 HIP1 可能通过促进食管癌细胞的转移参与食管癌的发生发展。为了进一步探究 HIP1 在食管鳞癌转移中的作用及其机制,本文在前人报道^[3-4]的基础上着重研究 HIP1 与 Akt/GSK3 β 通路及 EMT 在食管鳞癌细胞及组织中的表达,分析 HIP1 与 GSK3 β ,EMT 相关标志分子 E-cadherin 及 Vimentin 表达之间的关联性,并通过阻断 HIP1 及 Akt 表达观察 E-cadherin 及 Vimentin 的表达,初步探究 HIP1 在食管鳞癌转移中的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 病例资料

随机选取 173 例 2006—2013 年于空军军医大学第二附属医院接受手术治疗的食管鳞癌患者组织标本。本研究通过空军军医大学第二附属医院医学伦理委员会批准,患者或家属签署知情同意书。

1.1.2 细胞培养

人食管癌细胞系 EC109、Kyse30 由空军军医大学第二附属医院胸外科实验室保存。所有细胞系均用含 10% 胎牛血清和 1% 双抗(青链霉素)的 RPMI 1640 培养液于 37℃,5% CO₂ 培养箱中进行培养。浓度为 1 μ M Akt 抑制剂处理 HIP1 沉默及过表达的食管癌细胞系,处理 24h 后收集细胞。

1.2 方法

1.2.1 试剂

HIP1、p-GSK3 β 、GSK3 β 、p-Akt、Akt、E-cadherin、Vimentin 及 β -actin 抗体购自 Abcam 公司,EnVisionTM 免疫组织化学试剂盒购自康为世纪公司,DAB 显色剂购自北京中杉金桥公司。蛋白提取试剂盒购自碧云天公司。qRT-PCR 试剂盒购自康为世纪公司。Akt 抑制剂购自 Selleck 公司。

1.2.2 免疫组织化学染色

采用 EnVision 两步法,具体操作步骤见文献^[5]。

按照半定量积分方法判定,随机观察 5 个高倍视野($\times 400$),判断结果详见文献^[6]。

1.2.3 荧光定量 PCR 法

通过 Trizol 法提取细胞中总 RNA,紫外分光光度计测定 RNA 浓度及纯度 ($1.8 < A_{260}/A_{280} < 2.0$)。具体操作步骤详见文献^[7]。

PCR 引物设计:HIP1 正向引物 5'-GTTGTGGC-CTCAACCATT-3',反向引物 5'-ACCACTTCTTGCA-GTGTAG-3'。GSK3 β 正向引物 5'-AGGAGAACC-CAAT-GTTTCGTAT-3',反向引物 5'-ATCCCCTGGAATATTGGTTGT-3'。E-cadherin 正向引物 5'-CAAG-CTCATGGATAACCAGAATA-3',反向引物 5'-CAAGAATTCCTCCAAGAATCCC-3'。Vimentin 正向引物 5'-TCTACGAGGAGGAGATGCGG-3',反向引物 5'-GGTCAAGACGTGCCAGAGAC-3'。 β -actin 正向引物 5'-CTCCATCCTGGCCTCGCTGT-3',反向引物 5'-GCTGTCACCTTCACCGTTCC-3'。 β -actin mRNA 作为内参对照。

1.2.4 蛋白提取及 Western blot

蛋白提取和 Western blot 实验步骤参考文献^[8]。一抗的稀释浓度:HIP1 1:1000;p-Akt-Thr308 1:750;p-Akt-Ser473 1:7500;Akt 1:500;p-GSK3 β -Ser9 1:15000;GSK3 β 1:750;E-cadherin 1:25000;Vimentin 1:1000; β -actin 1:2500。

1.2.5 慢病毒构建 HIP1 基因下调或高表达细胞系

为了稳定地构建过表达 HIP1 (GenebankNo. 3092)的克隆载体,采用编码全长人 HIP1 基因序列的慢病毒载体或空白慢病毒载体感染 Kyse30 细胞(吉凯公司,中国上海),之后用 qRT-PCR 检测 HIP1 的表达水平。

采用慢病毒 (hU6-MCS-CMV-EGFP)RNA 干扰技术观察抑制 HIP1 基因对人食管鳞癌 EC109 细胞的影响(吉凯公司,中国上海)。设计的慢病毒干扰 HIP1 序列为:#1:5'-AAGCTATTTCAGGTGCTCAT-3';#2:5'-TTCAATTTCAACAGTCAAA-3';#3:5'-TCTTCC-AAACAGTATTCAA-3';对照组:5'-TTCTCCGAACG-TGTCACGT-3'。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析。两个及两个以上样本均数比较采用方差分析,相关性分析采用 Spearman 秩和相关检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HIP1 可能参与食管鳞癌细胞系 EMT 发生

qRT-PCR 结果显示:在 *HIP1* 基因沉默实验中,与对照组相比,*HIP1*、E-cadherin 及 Vimentin mRNA 表达在 shRNA-对照组中变化不明显,在 shRNA-*HIP1* 组中 *HIP1* 及 Vimentin mRNA 表达显著性降低 (0.304 ± 0.025 ; 0.453 ± 0.024),而 E-cadherin mRNA 表达明显增加 (0.544 ± 0.022) (Figure 1 A, Table 1)。相反,在 *HIP1* 基因过表达实验中,与对照组相比,*HIP1*、E-cadherin 及 Vimentin mRNA 表达在 OE-对照组变化不明显,在 OE-*HIP1* 组中 *HIP1* 及 Vimentin mRNA 表达明显增高 (5.839 ± 0.323 ; 2.042 ± 0.403),而 E-cadherin mRNA 表达降低 (0.544 ± 0.119) (Figure 1C, Table 2)。

Western blot 结果显示,在 *HIP1* 基因沉默实验中,与对照组相比,

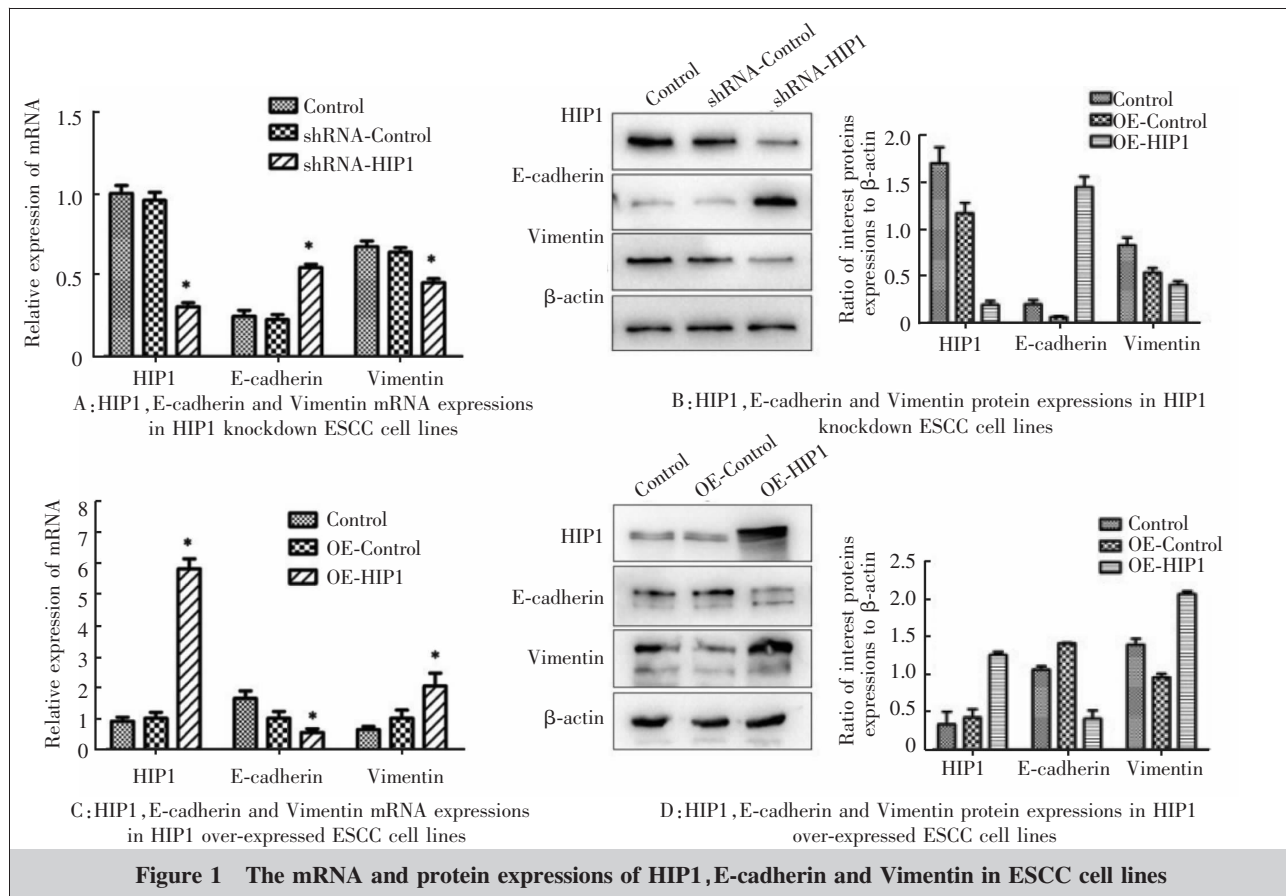
HIP1、E-cadherin 及 Vimentin 蛋白表达在 shRNA-对照组中变化不明显,在 shRNA-*HIP1* 组中 E-cadherin 蛋白表达显著增加,而 *HIP1* 和 Vimentin 蛋白表达明显降低 (Figure 1B);相反,在 *HIP1* 基因过表达实验中,与对照组相比,*HIP1*、E-cadherin 及 Vimentin 蛋白表达在 OE-对照组中变化不明显,在 OE-*HIP1* 组中 E-cadherin 蛋白表达降低,而 *HIP1* 和 Vimentin 蛋白表达增加 (Figure 1D)。

Table 1 The expressions of *HIP1*, E-cadherin and Vimentin mRNA in *HIP1* knockdown ESCC cell lines

Index	Control	shRNA-Control	shRNA- <i>HIP1</i>	F	P
<i>HIP1</i>	1.000±0.049	0.958±0.049	0.304±0.025	302.129	<0.001
E-cadherin	0.246±0.036	0.244±0.032	0.544±0.022	114.657	<0.001
Vimentin	0.673±0.035	0.639±0.027	0.453±0.024	60.063	<0.001

Table 2 The expressions of *HIP1*, E-cadherin and Vimentin mRNA in *HIP1* over-expressed ESCC cell lines

Index	Control	OE-Control	OE- <i>HIP1</i>	F	P
<i>HIP1</i>	0.901±0.134	1.000±0.197	5.839±0.323	501.021	<0.001
E-cadherin	1.645±0.246	1.000±0.224	0.544±0.119	24.886	<0.001
Vimentin	0.639±0.095	1.000±0.273	2.042±0.423	20.480	<0.001



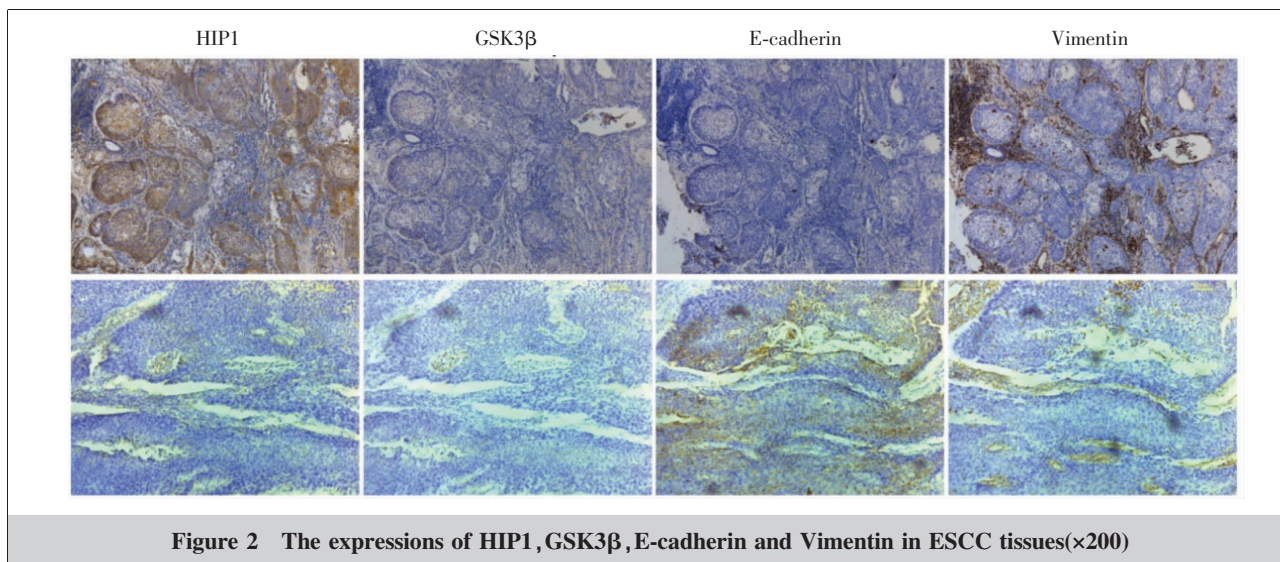


Figure 2 The expressions of HIP1, GSK3β, E-cadherin and Vimentin in ESCC tissues (×200)

2.2 食管鳞癌组织中 HIP1 表达与 EMT 相关

食管鳞癌组织中 HIP1 阴性 18 例, 阳性 155 例; HIP1 高表达的组织样本中伴随 Vimentin 蛋白高表达, E-cadherin 蛋白低表达; HIP1 低表达的组织样本中伴随 Vimentin 蛋白低表达, E-cadherin 蛋白高表达 (Table 3)。相关性分析显示, HIP1 表达与 Vimentin 表达呈正相关 ($r=0.561, P<0.001$), 与 E-cadherin 表达呈负相关 ($r=-0.169, P=0.027$)。

2.3 HIP1 可能通过 Akt/GSK3β 信号通路的激活促进食管鳞癌 EMT 的发生

采用 IHC 法分析与 2.2 相同组织样本中 GSK3β 的表达。染色结果如 Figure 2 所示。IHC 结果显示, 在食管鳞癌组织中, HIP1 高表达的组织样本中伴随 GSK3β 蛋白高表达, HIP1 低表达的组织样本中伴随 GSK3β 蛋白低表达。相关性分析显示, HIP1 与 GSK3β 表达呈正相关 ($r=0.336, P<0.001$) (Table 3); GSK3β 与 Vimentin 蛋白表达呈正相关 ($r=0.317, P<0.001$), GSK3β 与 E-cadherin 蛋白表达呈负相关 ($r=-0.171, P=0.025$) (Table 4)。

在结果 2.1 的基础上, 我们检测了 HIP1 基因过表达和 HIP1 基因沉默细胞系中 P-Akt、Akt、P-GSK3β、GSK3β、EMT 相关标志性分子 E-cadherin 及 Vimentin 基因和蛋白的表达。HIP1 基因沉默细胞系中, E-cadherin 蛋白表达增加, 而 P-Akt、P-GSK3β 和 Vimentin 蛋白表达降低; 在 HIP1 基因过表达细胞系中, E-cadherin 蛋白表达降低, 而 P-Akt、P-GSK3β 和 Vimentin 蛋白表达增加 (Figure 3A, B)。

Table 3 The relationship of HIP1 with GSK3β, E-cadherin and Vimentin expression in ESCC

Index	HIP1 expression		Correlation coefficient	P
	Negative	Positive		
E-cadherin expression			-0.169	0.027
Negative	0	34		
Positive	18	121		
Vimentin expression			0.561	<0.001
Negative	16	21		
Positive	2	134		
GSK3β expression				
Negative	16	54	0.336	<0.001
Positive	2	101		

Table 4 Correlation of GSK3β with E-cadherin and Vimentin expression in ESCC

Index	GSK3β expression		Correlation coefficient	P
	Negative	Positive		
E-cadherin expression			-0.171	0.025
Negative	8	26		
Positive	62	77		
Vimentin expression			0.317	<0.001
Negative	26	11		
Positive	44	92		

Akt 抑制剂处理 HIP1 基因过表达和基因沉默食管鳞癌细胞系后, Western blot 检测结果显示, HIP1 基因沉默组细胞经 Akt 抑制剂处理后 E-cadherin 蛋白显著性增加, 但 pAkt-Ser473、pGSK3β-Ser9、Vimentin 蛋白减少。相比之下, HIP1 基因过表达组细胞经 Akt 抑制剂处理后 E-cadherin 蛋白略有增加, pAkt-Ser473 和 pGSK3β-Ser9 蛋白表达略有降低。表明 HIP1 可能通过 Akt/GSK3β 信号通路的激

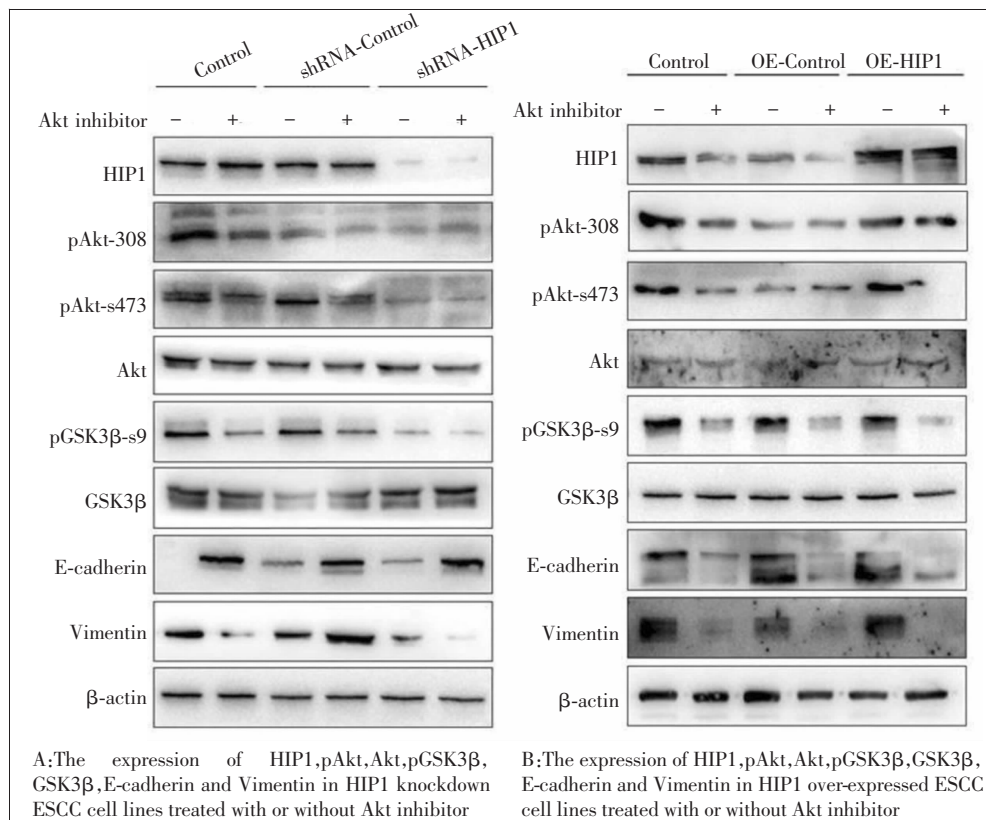


Figure 3 The protein expressions of HIP1, Akt, GSK3β, E-cadherin, Vimentin in ESCC cell lines

活促进食管鳞癌 EMT 的发生。

3 讨论

研究发现 HIP1 参与肿瘤发生^[9]、血管生成^[10]、免疫与炎症反应^[11]、脑转移^[12]、影响患者预后^[13]等, HIP1 甚至与 ALK 形成融合蛋白影响肺癌的发生发展^[14-15], 由此推测 HIP1 在肿瘤发生发展中的作用尤为重要, 但是其在食管癌中的作用仍不明确。前期研究结果提示 HIP1 可能通过促进食管癌细胞的转移参与食管癌的发生发展, 本文在前期研究的基础上初步探究 HIP1 影响食管癌转移机制。

HIP1 可能通过以下两方面促进肿瘤生长与转移, 一方面其能够促进生长因子内吞, 促使增殖信号被放大, 进而加速肿瘤生长^[16]; 而另一方面因其改变了细胞骨架蛋白的作用方式, 使肿瘤细胞获得更强的侵袭力^[17]。EMT 可能是肿瘤细胞发生转移的初始步骤和关键步骤^[18], 但食管鳞癌发展期间是否发生了 EMT 现象以及 EMT 的发生是否与 HIP1 异常高表达有关, 目前仍不清楚。

本研究从三个方面探讨 HIP1 促进食管鳞癌转移的作用及机制, 首先, 构建 HIP1 基因沉默及过表达细胞系, 观察 EMT 相关标志分子 E-cadherin 和 Vimentin 基因和蛋白的表达。结果发现: 在 HIP1 基因沉默细胞系中, E-cadherin mRNA 和蛋白表达增加, 而 Vimentin mRNA 和蛋白表达降低; 在 HIP1 基因过表达细胞系中, E-cadherin mRNA 和蛋白表达降低, 而 Vimentin mRNA 和蛋白表达增加, 表明 HIP1 可能与食管鳞癌细胞 EMT 发生有关。其次, 采用免疫组织化学

法分析同一组织样本中 HIP1 与 E-cadherin 和 Vimentin 表达情况。IHC 结果显示, HIP1 高表达的食管鳞癌组织样本中伴随 Vimentin 蛋白高表达, E-cadherin 蛋白低表达, HIP1 低表达的食管鳞癌组织样本中伴随 Vimentin 蛋白低表达, E-cadherin 蛋白高表达。食管鳞癌组织中 HIP1 与 E-cadherin 和 Vimentin 表达相关性分析显示, HIP1 表达与 Vimentin 表达呈正相关 ($r=0.561, P<0.001$), 与 E-cadherin 表达呈负相关 ($r=-0.169, P=0.027$)。这些数据有力地支持了 HIP1 与食管鳞癌中的 EMT 相关。由于 HIP1 在食管癌中的研究报道较少, 因而缺少相关方面的对比, 不过 HIP1 在其他肿瘤中有报道, 如 HIP1 在淋巴瘤^[19]、Merkel 细胞癌^[20]、前列腺癌及直肠癌^[21]等肿瘤中异常高表达, 均提示 HIP1 可以作为肿瘤标志物分子, 但对于其致癌机制没有深入研究。最后, 为了确认 HIP1 促进 EMT 的作用是通过激活 Akt/GSK3β 信号通路实现的, 采用免疫组织化学法分析与 2.2 相同组织样本中 GSK3β 的表达。IHC 结果显示, HIP1 高表达的食管鳞癌组织样本中伴随 GSK3β 蛋白高表达; HIP1 低表达的食管鳞癌组织样

本中伴随 GSK3 β 蛋白低表达。相关性分析显示, HIP1 与 GSK3 β 表达呈正相关 ($r=0.336, P<0.001$); GSK3 β 与 Vimentin 蛋白表达呈正相关 ($r=0.317, P<0.001$), GSK3 β 与 E-cadherin 蛋白表达呈负相关 ($r=-0.171, P=0.025$), 说明 GSK3 β 与 HIP1 和 EMT 有关。

在结果 2.1 的基础上, 我们检测了 HIP1 基因过表达和 HIP1 基因沉默细胞系中 P-Akt、Akt、P-GSK3 β 、GSK3 β 、EMT 相关标志性分子 E-cadherin 和 Vimentin 基因和蛋白的表达。HIP1 基因沉默细胞系中, E-cadherin 蛋白表达增加, 而 P-Akt、P-GSK3 β 和 Vimentin 蛋白表达降低; 在 HIP1 基因过表达细胞系中, E-cadherin 蛋白表达降低, 而 P-Akt、P-GSK3 β 和 Vimentin 蛋白表达增加。

为了更进一步明确 HIP1 与 Akt/GSK3 β 及 EMT 之间的作用关系, 我们采用了 Akt 抑制剂处理 HIP1 过表达及 HIP1 基因沉默食管鳞癌细胞系, 结果显示无论是 HIP1 过表达细胞系还是 HIP1 基因沉默细胞系, 加入 Akt 抑制剂后, 下游分子 GSK3 β 及 EMT 代表性分子 E-cadherin 和 Vimentin 表达均有所减弱, 该结果与 Hsu 等^[22]报道结果类似。综上, 我们推测 HIP1 可能通过 Akt/GSK3 β 信号通路的激活促进食管鳞癌 EMT 的发生。

参考文献:

- [1] Zhang YB, Sun Y, Sun L, et al. Expression of HIP1 in esophageal squamous cell carcinoma and its clinical significance [J]. Modern Oncology, 2018, 26(21): 3401-3404. [张亚斌, 孙盈, 孙蕾, 等. HIP1 在食管癌中的表达及其临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(21): 3401-3404.]
- [2] Feng Z, Wang XJ, Wen MM, et al. Effect of HIP1 gene silencing on migration and invasion of EC109 cells in human esophagus cancer [J]. J Clin Pathol Res, 2019, 39(6): 1159-1165. [冯征, 王雪娇, 文苗苗, 等. HIP1 基因沉默对人食管癌 EC109 细胞迁移侵袭能力的影响 [J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(6): 1159-1165.]
- [3] Kao SH, Wang WL, Chen CY, et al. GSK3 β controls epithelial-mesenchymal transition and tumor metastasis by CHIP-mediated degradation of Slug [J]. Oncogene, 2014, 33(24): 3172-3182.
- [4] Larue L, Bellacosa A. Epithelial-mesenchymal transition in development and cancer: role of phosphatidylinositol 3' kinase/AKT pathways [J]. Oncogene, 2005, 24(50): 7443-7454.
- [5] Sun Y, Wang XJ, Xia JH, et al. Expression and clinical significances of factor-inducible 14 in NSCLC with deletion of EGFR exon 19 [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2015, 15(6): 1064-1068. [孙盈, 王雪娇, 夏靖华, 等. Fn14 在 EGFR 外显子 19 缺失突变的非小细胞肺癌中的表达及其临床意义 [J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(6): 1064-1068.]
- [6] Sun Y, Li WM, Pang SN, et al. The correlation between the expressions of Fn14 and epidermal growth factor receptor (EGFR) 19-Del in non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with EGFR exon 19 deletion and their clinical significance [J]. Journal of Chinese Oncology, 2015, 21(3): 206-211. [孙盈, 李维妙, 庞赛楠, 等. EGFR 19 缺失突变的非小细胞肺癌中 Fn14 表达与 EGFR 19 缺失的相关性及临床意义 [J]. 肿瘤学杂志, 2015, 21(3): 206-211.]
- [7] Sun Y, Han Y, Wang X, et al. Correlation of EGFR Del 19 with Fn14/JAK/STAT signaling molecules in non-small cell lung cancer [J]. Oncol Rep, 2016, 36(2): 1030-1040.
- [8] Wang WP, Sun Y, Lu Q, et al. Gankyrin promotes epithelial-mesenchymal transition and metastasis in NSCLC through forming a closed with IL-6/STAT3 and TGF-beta/SMAD3 signaling pathway [J]. Oncotarget, 2017, 8(4): 5909-5923.
- [9] Hyun TS, Ross TS. HIP1: trafficking roles and regulation of tumorigenesis [J]. Trends Mol Med, 2004, 10(4): 194-199.
- [10] Icli B, Wu W, Ozdemir D, et al. MicroRNA-135a-3p regulates angiogenesis and tissue repair by targeting p38 signaling in endothelial cells [J]. FASEB J, 2019, 33(4): 5599-5614.
- [11] Laragione T, Brenner M, Lahiri A, et al. Huntingtin-interacting protein 1 (HIP1) regulates arthritis severity and synovial fibroblast invasiveness by altering PDGFR and Rac1 signalling [J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(11): 1627-1635.
- [12] Bradley SV, Holland EC, Liu GY, et al. Huntingtin interacting protein 1 is a novel brain tumor marker that associates with epidermal growth factor receptor [J]. Cancer Res, 2007, 67(8): 3609-3615.
- [13] Wang J, Yu M, Guo Q, et al. Prognostic significance of huntingtin interacting protein 1 expression on patients with acute myeloid leukemia [J]. Sci Rep, 2017, 7: 45960.
- [14] Hong M, Kim RN, Song JY, et al. HIP1-ALK, a novel fusion protein identified in lung adenocarcinoma [J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(3): 419-422.
- [15] Ou SH, Klempner SJ, Greenbowe JR, et al. Identification of a novel HIP1-ALK fusion variant in non-small-cell lung cancer (NSCLC) and discovery of ALK1171 (I1171N/S) mutations in two ALK-rearranged NSCLC patients with resistance to alectinib [J]. J Thorac Oncol, 2014, 9(12): 1821-1825.
- [16] Ames HM, Wang AA, Coughran A, et al. Huntingtin-interacting protein 1 phosphorylation by receptor tyrosine kinases [J]. Mol Cell Biol, 2013, 33(18): 3580-3593.
- [17] Xu Z. Research progress on HIP1 family [J]. Journal of Jilin Medical College, 2011, 32(2): 100-105. [徐治. HIP1 家族研究进展 [J]. 吉林医药学院学报, 2011, 32(2): 100-105.]
- [18] Nurwidya F, Takahashi F, Murakami A, et al. Epithelial mesenchymal transition in drug resistance and metastasis of lung cancer [J]. Cancer Res Treat, 2012, 44(3): 151-156.
- [19] Bradley SV, Smith MR, Hyun TS, et al. Aberrant huntingtin interacting protein 1 in lymphoid malignancies [J]. Cancer Res, 2007, 67(18): 8923-8931.
- [20] Marghalani S, Feller JK, Mahalingam M, et al. Huntingtin interacting protein 1 as a histopathologic adjunct in the diagnosis of Merkel cell carcinoma [J]. Int J Dermatol, 2015, 54(6): 640-647.
- [21] Rao DS, Hyun TS, Kumar PD, et al. Huntingtin-interacting protein 1 is overexpressed in prostate and colon cancer and is critical for cellular survival [J]. J Clin Invest, 2002, 110(3): 351-360.
- [22] Hsu CY, Lin CH, Jan YH, et al. Huntingtin-interacting protein-1 is an early-stage prognostic biomarker of lung adenocarcinoma and suppresses metastasis via Akt-mediated epithelial-mesenchymal transition [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193(8): 869-880.