

# 程序性细胞死亡因子 4 在肿瘤中的表达 调控及功能的研究进展

龙馨妍, 张霞

(湖南师范大学医学院, 湖南长沙 410013)

**摘要:**程序性细胞死亡因子 4 (programmed cell death 4, Pcd4) 作为抑癌基因, 具有抑制肿瘤细胞生长、侵袭和转移等功能, 在各类肿瘤中表达下调。虽然肿瘤细胞中尚未发现 Pcd4 基因突变, 但生长因子和白细胞介素等微环境因素可以调节其基因的表达。目前认为 Pcd4 的作用方式一方面可以与部分转录因子结合从而调节其下游基因的表达, 另一方面可以与翻译起始因子 eIF4A 结合抑制其解螺旋酶的活性从而抑制蛋白质的翻译, 但 Pcd4 如何通过翻译抑制来调节肿瘤发生的机制仍不清楚。全文着重阐述了 Pcd4 在肿瘤中的表达及其调控因素, 以及其发挥抑制肿瘤作用可能依赖的机制, 为抗肿瘤研究提供新的思路。

**关键词:**程序性细胞死亡因子 4; 肿瘤; microRNA; 炎症

**中图分类号:** R730.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)11-0981-05

**doi:** 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.11.B011

## Progress on Regulation of Programmed Cell Death 4 Expression and Its Functions in Tumors

LONG Xin-yan, ZHANG Xia

(School of Medicine, Hunan Normal University, Changsha 410013, China)

**Abstract:** As a tumor suppressor gene, programmed cell death 4 (Pcd4) has the functions of inhibiting growth, invasion and metastasis of tumor cells, which expression was downregulated in various types of tumors. Although Pcd4 gene mutations have not been found in tumor cells, microenvironmental factors such as growth factors and interleukins can regulate their gene expression. Up to now, it is believed that Pcd4 can not only bind to some transcription factors to regulate the expression of its downstream genes, but also can inhibit the translation of proteins through binding to the translation initiation factor eIF4A which helicase activity is essential for translation. However, the mechanism of Pcd4 playing roles in tumorigenesis and tumor development remains unclear. In this review, we discuss the regulation of Pcd4 expression and the mechanism of Pcd4 playing roles in tumor suppression, which may provide new ideas for anti-cancer research.

**Subject words:** programmed cell death 4; tumor; microRNA; inflammation

程序性细胞死亡因子 4 (programmed cell death 4, Pcd4), 是 1995 年 Shibahara 在诱导凋亡的小鼠细胞中发现的一种表达上调的基因, 首次分离出其 cDNA 克隆, 随后该基因在人类中被鉴定出来<sup>[1]</sup>。Pcd4 在不同的肿瘤中表达下调, 目前已证实 Pcd4 可作为肿瘤抑制剂, 抑制肿瘤的发生、侵袭、转移和增殖; 同时 Pcd4 通过抑制真核翻译起始因子 eIF4A 的解旋酶活性, 抑制蛋白质的翻译。

**基金项目:**湖南省自然科学基金资助项目(2018JJ3365)

**通信作者:**张霞, 讲师, 博士; 湖南师范大学医学院免疫教研室, 湖南省长沙市岳麓区桐梓坡路 371 号(410013); E-mail: zx717@163.com

**收稿日期:** 2019-11-10; **修回日期:** 2020-03-25

## 1 Pcd4 的结构基序

人类 Pcd4 基因定位于染色体 10q24 处, Pcd4 蛋白由 469 个氨基酸组成, 包括 2 个“MA-3”结构域、3 个磷酸化位点、2 个带正电荷的残基簇和 2 个核输出信号(NES)。MA-3 结构域通过与 eIF4A 分子结合, 抑制核糖体复合物的形成和蛋白质翻译。磷酸化位点 Ser67、Ser76 处由 Akt 或核糖体 S6 蛋白激酶(p70S6K) 激活, 可导致 Pcd4 降解, 而 Ser67 和 Ser457 处的磷酸化会引导核定位<sup>[2]</sup>。两个带正电荷的氨基酸簇可结合 RNA, 是 Pcd4 与 A-Myb 和 C-

Myb mRNA 结合并抑制翻译所必需的<sup>[3]</sup>, C-Myb 是一种转录因子, 其靶基因参与细胞的增殖和存活。两个 NES 信号表明其可在细胞核和细胞质之间穿梭, 通常情况下 Pdc4 在细胞浆中, 当细胞受到刺激或癌变时会向细胞核内迁移<sup>[4]</sup>。

## 2 Pdc4 基因表达的调节

### 2.1 Pdc4 基因在转录水平的调节

Pdc4 基因的转录除了需要转录因子 Sp 家族与启动子结合外, 也需要锌指蛋白转录因子 ZBP-89。ZBP-89 可单独或以与 Sp 家族成员相互作用的方式与启动子结合, 从而增强 Pdc4 转录<sup>[5]</sup>。与正常组织相比, 许多癌组织中 Pdc4 mRNA 水平降低, 负责调节其转录区域的 DNA 异常甲基化是主要原因之一。Gao 等<sup>[6]</sup>发现, 在 47% (14/30) 的神经胶质瘤组织中, Pdc4 基因 5' CpG 岛的甲基化与转录抑制相关, 去甲基化后可恢复 Pdc4 基因表达并抑制细胞增殖, 但甲基化不是降低 Pdc4 水平的通用机制, 如去甲基化剂对乳腺癌细胞株的 Pdc4 mRNA 水平没有影响<sup>[7]</sup>。

### 2.2 MicroRNA 介导 Pdc4 蛋白降解

MicroRNA 是含有 20~25nt 非编码 RNA 分子, 通过与靶 mRNA 3' UTR 上的特定位点结合对基因表达进行负调控。miRNA 对靶基因的调控可独立或协同进行, 不同的 miRNA 在不同的位置调控同一靶点产生累加效应, 即是独立调控, 相反, 协同性是由相邻位点的 miRNA 结合驱动的, 其结果是调控效能的放大。独立调控和协同调控的差异主要依赖于 miRNA 结合位点之间的距离, 间隔 13~40nt 相邻 miRNA 位点显示出功能协同性<sup>[8]</sup>。Pdc4 的 3' UTR 含有与 miR-21 完全匹配的靶序列, miR-21 可独立调控 Pdc4 的表达。生物信息学分析预测超过 80 个 miRNA 可能靶向 Pdc4, 如 miR-150<sup>[9]</sup>、miR-16<sup>[10]</sup>、miR-141<sup>[11]</sup>和 miR-499<sup>[12]</sup>等。

### 2.3 泛素化介导 Pdc4 蛋白降解

Pdc4 在 Ser67 处被 p70S6K 和 Akt 磷酸化, 然后由 E3 泛素连接酶  $\beta$ -TRCP 识别并结合,  $\beta$ -TRCP 可将泛素分子转移到靶蛋白上, 进行蛋白酶体降解。Pdc4 基因含有经典的  $\beta$ -TRCP 结合基序, 需要在 Pdc4 蛋白的 Degron 序列中磷酸化 Ser71 和 Ser76

才能被  $\beta$ -TRCP 识别, 对 Degron 序列周围残基进行磷酸化可促进上述两个丝氨酸的磷酸化<sup>[13]</sup>。p70S6K 依赖的 Pdc4 磷酸化和  $\beta$ -TRCP 介导的泛素化导致 Pdc4 蛋白稳定性降低而被蛋白酶体降解, 是 Pdc4 在肿瘤中表达减少的主要机制<sup>[14]</sup>。S 期激酶相关蛋白 2 (S-phase kinase-associated protein 2, SKP2) 是一种癌基因和细胞周期调节因子, 专门识别磷酸化的细胞周期调节蛋白并调节其泛素化, Li 等<sup>[15]</sup>发现 SKP2 促进 Pdc4 的磷酸化、泛素化和降解。

## 3 Pdc4 功能

### 3.1 Pdc4 对细胞凋亡和细胞周期的影响

细胞凋亡时, Pdc4 蛋白在胞核内积累, 激活 Bcl-2 蛋白家族的促凋亡成员 BAX 和 Caspases 8, 9 和 3, 诱导细胞凋亡<sup>[16]</sup>。已知 siRNA 介导的 Pdc4 敲低会抑制细胞生长以及诱导 RB 磷酸化 (pRB), 这个过程是通过下调 RB 自身、下调磷酸化 RB 的细胞周期蛋白依赖性激酶 (CDKs) 的表达以及上调 CDK 抑制剂 p21 的表达来完成的。RB 是细胞周期进展的中心调控因子, pRB 与 E2F 转录因子结合, 抑制细胞周期进展。而 p21 的敲低可缓解肝癌细胞的衰老和死亡以及 Pdc4 下调引起的 RB 磷酸化和 CDK 表达的抑制<sup>[17]</sup>。Alessio 等<sup>[18]</sup>报道 RB 基因在诱导衰老过程中可能因细胞类型和种类的不同而发挥不同的作用。

### 3.2 Pdc4 对细胞增殖和自噬的影响

已知 Pdc4 过表达抑制多种肿瘤的增殖, 包括乳腺癌、鼻咽癌和胶质瘤等<sup>[19-20]</sup>。在神经内分泌细胞系中, Pdc4 水平升高诱导 p21 水平上升, 降低 CDK4/6 和 CDK2 的表达, 从而增强 pRB 与 E2F 样蛋白 DP(E2F-DP) 的结合, 并抑制 CDK1/CDC2(细胞分裂周期 2) 启动子, 导致细胞增殖减少。当 pRB 被 CDK4/6 和 CDK2 磷酸化时, E2F 被释放并激活细胞增殖所需的基因使其表达<sup>[21]</sup>。此外 Song 等<sup>[22]</sup>证明 Pdc4 是自噬的负调节因子, Pdc4 在细胞自噬中的抑制作用是一种普遍现象, 不受细胞类型的影响。最近有研究证明 Pdc4 通过抑制自噬促进巨噬细胞泡沫细胞的形成和动脉粥样硬化的发展<sup>[23]</sup>。

### 3.3 Pdc4 抑制肿瘤细胞侵袭和转移

Pdc4 过表达抑制肝癌、鼻咽癌和大肠癌等肿

瘤的侵袭或转移<sup>[24-25]</sup>。在动物实验中,将敲低 Pdc4 的结肠癌细胞注射到裸鼠的盲肠中后,可促进其向淋巴结和肝脏的转移<sup>[26]</sup>。此外,在培养细胞中和小鼠体内 Pdc4 敲低均导致包括 E-cadherin、 $\alpha$ -catenin 和  $\gamma$ -catenin 在内的几种上皮标志物的表达降低,而间充质标志物如  $\beta$ -catenin、N-cadherin 和 纤连蛋白的表达增加<sup>[26-27]</sup>,表明 Pdc4 敲低将诱导上皮细胞-间充质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)。EMT 是细胞获得成纤维细胞样表型,失去上皮极性,促进细胞迁移进入周围细胞外基质的过程,这是肿瘤细胞获得侵袭和转移能力的关键步骤<sup>[28]</sup>。

### 3.4 抑制肿瘤转化

JB6 细胞有 3 种遗传变异体,即转化抗性(P-)、转化敏感(P+)和转化细胞,将 JB6 P+细胞暴露于 TPA 或 TNF $\alpha$  中将导致肿瘤性转化,而 JB6 P-细胞则可抵抗此转化。Cmarik 等<sup>[29]</sup>报道,Pdc4 在 JB6 P-细胞中高表达,在 JB6 P-细胞中表达反义 Pdc4 以降低 Pdc4 蛋白水平,会导致其转化为肿瘤易感表型,而 Pdc4 基因敲除小鼠正常发育。与该发现一致,在 JB6 P+细胞中异位表达 Pdc4 cDNA,则使得细胞对 TPA 诱导的肿瘤转化不敏感<sup>[30]</sup>。

## 4 Pdc4 作用的分子机制

### 4.1 Pdc4 是翻译的抑制剂

已知 Pdc4 的两个 MA-3 结构域与 eIF4G 的 M1 结构域同源,eIF4G 与 eIF4E、eIF4A 相互作用。eIF4A 可使 mRNA 的 5'UTR 的二级结构线性化并刺激依赖性翻译,Pdc4 蛋白通过 MA-3 结构域结合 eIF4A,干扰 eIF4A 与 eIF4G 的结合,抑制 eIF4A 的 RNA 解旋酶活性,从而抑制翻译<sup>[1]</sup>;相反,Pdc4 也可与 eIF4G 相互作用阻止其与 eIF4A 的结合<sup>[31]</sup>。此外,肿瘤抑制因子 p53 5'UTR mRNA 可以形成稳定的二级结构,Pdc4 能有效地抑制与 p53 5'UTR 结合的荧光素酶的翻译,表明 p53 是 Pdc4 的靶标之一<sup>[32]</sup>。应激激活蛋白激酶相互作用蛋白 1(Sin1)是 Pdc4 的另一靶标,其 mRNA 在 5'UTR 处也能形成稳定的二级结构,而且 eIF4A 参与 Pdc4 对 Sin1 翻译的抑制<sup>[33]</sup>。这些结果揭示 Pdc4 通过抑制 eIF4A 活性以抑制具有结构化 5'UTR 的 mRNA 的翻译。

Pdc4 还可直接与 mRNA 结合以抑制其翻译。

已知蛋白质合成是由位于 5'UTR 内核糖体进入位点(IRES)的特殊二级结构启动的,通常,Pdc4 不会抑制依赖 IRES 的翻译,然而可与抗凋亡蛋白 Bcl-xL 和 X 染色体连接的凋亡抑制剂 (XIAP) mRNA 的 IRES 结合,抑制 mRNA 的翻译<sup>[34]</sup>。此外,Pdc4 蛋白是 Poly(A)结合蛋白(Poly(A) binding protein, PABP)的结合配偶体,PABP 可能与结合 IRES 的 Pdc4 蛋白或 mRNA 编码区的二级结构相互作用,从而抑制 mRNA 的翻译<sup>[35]</sup>。转录因子 STAT1 对某些癌症表现出抗肿瘤作用,STAT1 增加 PI3K 类信号传导并促进 Pdc4 的下调,增加 eIF4A 的活性,从而能促进 XIAP 和 BCL-XL 的 mRNA 的 Cap 不依赖性翻译<sup>[36]</sup>。

### 4.2 Pdc4 抑制 AP-1 和 $\beta$ -catenin/ TCF 的依赖性转录

Pdc4 还抑制转录因子 AP-1 的反式激活,AP-1 是 c-Jun 和 c-Fos 蛋白组成的同或异二聚体,对肿瘤发展起着重要作用。研究进一步揭示 Pdc4 是通过抑制 c-Jun 的活化来抑制 AP-1 的反式激活的<sup>[30]</sup>,而且抑制 N 末端激酶 JNK1 的活性,可对 c-Jun 的活化和磷酸化进行干扰<sup>[37]</sup>。Pdc4 通过调节 JNK 上游激酶—丝裂原活化蛋白激酶 1(MAP4K1)的表达,可以控制结肠 HT29 细胞中 JNK、c-Jun 和 AP-1 的活化,而且 c-Myc 结合位点位于 MAP4K1 基因启动子区域,而 MAP4K1 表达受 c-Myc 刺激。另一方面,Pdc4 的敲低抑制 E-cadherin 表达,从而上调锌指转录因子 Snail。Snail 是转录阻遏物,E-cadherin 的下调激活了  $\beta$ -catenin/ T 细胞特异性转录因子(Tcf)依赖性转录,刺激了靶基因之一的 c-Myc 的表达<sup>[27]</sup>。总之,Pdc4 敲低通过 Snail-E-cadherin- $\beta$ -catenin/Tcf-c-Myc 途径上调 c-Myc 表达,进而 c-Myc 可能刺激 MAP4K1 表达并激活下游因子 JNK 和 AP-1。

### 4.3 Pdc4 抑制 Akt 和 mTORC2 活性

研究发现 Akt 的敲低消除了 Pdc4 敲低对 Snail 的诱导表达,E-cadherin 表达随之上调<sup>[33]</sup>。Akt 活性受 3-磷酸肌醇依赖性激酶 1(PDK1)和雷帕霉素复合物 2(mTORC2)的调节,主要是通过 mTORC2 对 Ser473 的磷酸化来实现<sup>[38]</sup>。Sin1 是 mTORC2 哺乳动物靶标的独有成分,Pdc4 可通过抑制 Sin1 翻译来抑制 mTORC2 活化,减弱 Akt 活性<sup>[33]</sup>。将靶向 Akt1 的 shRNA 和 Pdc4 的 cDNA 插入双表达载体(shAkt1+Pdc4)中,Akt1 的抑制与 Pdc4 过表达产

生的协同效应能有效抑制肺癌的发生<sup>[39]</sup>。研究证明在实体瘤中抑制 PI3K/Akt/ mTOR 通路,可有效控制癌症的发展。

## 5 Pdc4 蛋白在炎症条件下调节肿瘤细胞的分子机制

Pdc4 敲低小鼠易自发肿瘤,但对自身免疫性脑脊髓炎和糖尿病等炎症性疾病的诱导具有抵抗力<sup>[40]</sup>,表明 Pdc4 可能同时具有调节肿瘤和炎症的作用。

Sheedy 等<sup>[41]</sup>用脂多糖刺激 RAW 264.7(小鼠单核巨噬细胞白血病细胞)会增加其炎症细胞因子的表达和分泌,活化巨噬细胞的条件介质可激活 PI3K-Akt-mTOR-S6K 信号通路,并磷酸化 Pdc4 蛋白,导致 Pdc4 在炎症性肿瘤微环境中被降解;而且脂多糖处理外周血单个核细胞后 Pdc4 表达降低,但在处理 24h 后此现象被抑制,并伴随 miR21 表达升高,miR21 表达的诱导需要 Toll 样受体 (TLR) 衔接蛋白和 NF- $\kappa$ B,在对脂多糖的早期反应中,NF- $\kappa$ B 活性以 Pdc4 依赖性方式增加,此外,TLR 配体上调 Pdc4<sup>[42]</sup>。这些结果表明 TLR 信号传导上调了 Pdc4 表达,然后通过 Pdc4-NF- $\kappa$ B 通路诱导 miR21 表达,抑制 Pdc4 mRNA 的翻译,导致了 Pdc4 肿瘤抑制因子的丧失。

## 6 结 语

Pdc4 可以抑制肿瘤的转化、增殖、侵袭和转移,是抑癌基因。Pdc4 抑制了包括 Sin1、p53、c-Myb 和 BCL-xL 在内的一系列基因的翻译,从而抑制肿瘤的发生。因此,识别更多的 Pdc4 翻译靶点将能够深入了解 Pdc4 抑制肿瘤发生的具体机制。Pdc4 可以抑制 Akt 和 mTORC2 活化,而 Akt 和 mTORC2 在调节肿瘤细胞迁移、侵袭和转移方面起着重要的作用。由于 Pdc4 在癌细胞中常低表达,恢复或刺激 Pdc4 表达有望抑制 mTORC2-Akt 轴,抑制肿瘤转移,这应该是一个有前景的癌症防治策略。Pdc4 除了在癌症预防中起重要作用外,在炎症中也是一个重要因素,Pdc4 在哮喘、动脉粥样硬化或糖尿病等炎症性疾病中的功能机制的研究同样是未来的研究方向。

## 参考文献:

- [1] Wang Q, Yang HS. The role of Pdc4 in tumour suppression and protein translation[J]. *Biol Cell*, 2018, 110(8): 169-177.
- [2] Cuesta R, Holz MK. RSK-mediated down-regulation of PDC4 is required for proliferation, survival, and migration in a model of triple-negative breast cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(19): 27567-27583.
- [3] Biyanee A, Ohnheiser J, Singh P, et al. A novel mechanism for the control of translation of specific mRNAs by tumor suppressor protein Pdc4: inhibition of translation elongation[J]. *Oncogene*, 2015, 34(11): 1384-1392.
- [4] Bohm M, Sawicka K, Siebrasse JP, et al. The transformation suppressor protein Pdc4 shuttles between nucleus and cytoplasm and binds RNA[J]. *Oncogene*, 2003, 22(31): 4905-4910.
- [5] Kong X, Xu P, Cai WJ, et al. ZBP-89 and Sp1 contribute to Bak expression in hepatocellular carcinoma cells [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 419.
- [6] Gao F, Wang X, Zhu F, et al. PDC4 gene silencing in gliomas is associated with 5' CpG island methylation and unfavourable prognosis[J]. *J Cell Mol Med*, 2009, 13(10): 4257-4267.
- [7] Wen YH, Shi X, Chiriboga L, et al. Alterations in the expression of PDC4 in ductal carcinoma of the breast [J]. *Oncol Rep*, 2007, 18(6): 1387-1393.
- [8] Koscianska E, Witkos TM, Kozłowska E, et al. Cooperation meets competition in microRNA-mediated DMPK transcript regulation[J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(19): 9500-9518.
- [9] Li Y, Wang X, Wang X, et al. PDC4 suppresses proliferation, migration, and invasion of endometrial cells by inhibiting autophagy and NF-kappaB/MMP2/MMP9 signal pathway[J]. *Biol Reprod*, 2018, 99(2): 360-372.
- [10] Yin K, Liu M, Zhang M, et al. miR-208a-3p suppresses cell apoptosis by targeting PDC4 in gastric cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(41): 67321-67332.
- [11] Liang H, Wang F, Chu D, et al. miR-93 functions as an oncomiR for the downregulation of PDC4 in gastric carcinoma [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 23772.
- [12] Pratheeshkumar P, Son YO, Divya SP, et al. Oncogenic transformation of human lung bronchial epithelial cells induced by arsenic involves ROS-dependent activation of STAT3-miR-21-PDC4 mechanism [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 37227.
- [13] Huang Y, Hu K, Zhang S, et al. S6K1 phosphorylation-dependent degradation of Mxi1 by beta-Trop ubiquitin ligase promotes Myc activation and radioresistance in lung cancer [J]. *Theranostics*, 2018, 8(5): 1286-1300.
- [14] Schmid T, Bleses JS, Bajer MM, et al. Diaryl disulfides as novel stabilizers of tumor suppressor Pdc4 [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0151643.
- [15] Li C, Du L, Ren Y, et al. SKP2 promotes breast cancer tumorigenesis and radiation tolerance through PDC4 ubiquitination [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(12): 19583-19593.

- uitination[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1):76.
- [16] Zhang H, Ozaki I, Mizuta T, et al. Involvement of programmed cell death 4 in transforming growth factor-beta1-induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma[J]. *Oncogene*, 2006, 25(45):6101–6112.
- [17] Guo J, Ozaki I, Xia J, et al. PDCD4 knockdown induces senescence in hepatoma cells by up-regulating the p21 expression[J]. *Front Oncol*, 2018, 8:661.
- [18] Alessio N, Capasso S, Ferone A, et al. Misidentified human gene functions with mouse models: the case of the retinoblastoma gene family in senescence[J]. *Neoplasia*, 2017, 19(10):781–790.
- [19] Zhen Y, Fang W, Zhao M, et al. miR-374a-CCND1-pPI3K/AKT-c-JUN feedback loop modulated by PDCD4 suppresses cell growth, metastasis, and sensitizes nasopharyngeal carcinoma to cisplatin[J]. *Oncogene*, 2017, 36(2):275–285.
- [20] Chen Y, Bian Y, Zhao S, et al. Suppression of PDCD4 mediated by the long non-coding RNA HOTAIR inhibits the proliferation and invasion of glioma cells[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(6):5170–5176.
- [21] Boward B, Wu T, Dalton S. Concise review: control of cell fate through cell cycle and pluripotency networks[J]. *Stem Cells*, 2016, 34(6):1427–1436.
- [22] Song X, Zhang X, Wang X, et al. Tumor suppressor gene PDCD4 negatively regulates autophagy by inhibiting the expression of autophagy-related gene ATG5[J]. *Autophagy*, 2013, 9(5):743–755.
- [23] Wang L, Jiang Y, Song X, et al. Pdc4 deficiency enhances macrophage lipofautophagy and attenuates foam cell formation and atherosclerosis in mice[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7:e2055.
- [24] Chen C, Zheng Q, Kang W, et al. Long non-coding RNA LINC00472 suppresses hepatocellular carcinoma cell proliferation, migration and invasion through miR-93-5p/PDCD4 pathway[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2019, 43(4):436–445.
- [25] Zheng YQ, Bai YF, Yang S, et al. MicroRNA-629 promotes proliferation, invasion and migration of nasopharyngeal carcinoma through targeting PDCD4[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(1):207–216.
- [26] Wang Q, Zhu J, Zhang Y, et al. Down-regulation of programmed cell death 4 leads to epithelial to mesenchymal transition and promotes metastasis in mice[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(7):1761–1770.
- [27] Wang Q, Sun ZX, Allgayer H, et al. Downregulation of E-cadherin is an essential event in activating beta-catenin/Tcf-dependent transcription and expression of its target genes in Pdc4 knockdown cells [J]. *Oncogene*, 2010, 29(1):128–138.
- [28] Cruz-Solbes AS, Youker K. Epithelial to mesenchymal transition(EMT) and endothelial to mesenchymal transition (EndMT): role and implications in kidney fibrosis [J]. *Results Probl Cell Differ*, 2017, 60:345–372.
- [29] Cmarik JL, Min H, Hegamyer G, et al. Differentially expressed protein Pdc4 inhibits tumor promoter-induced neoplastic transformation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(24):14037–14042.
- [30] Yang HS, Knies JL, Stark C, et al. Pdc4 suppresses tumor phenotype in JB6 cells by inhibiting AP-1 transactivation [J]. *Oncogene*, 2003, 22(24):3712–3720.
- [31] Yang HS, Jansen AP, Komar AA, et al. The transformation suppressor Pdc4 is a novel eukaryotic translation initiation factor 4A binding protein that inhibits translation[J]. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(1):26–37.
- [32] Wedeken L, Singh P, Klempnauer KH. Tumor suppressor protein Pdc4 inhibits translation of p53 mRNA[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(50):42855–42862.
- [33] Wang Q, Zhu J, Wang YW, et al. Tumor suppressor Pdc4 attenuates Sin1 translation to inhibit invasion in colon carcinoma[J]. *Oncogene*, 2017, 36(45):6225–6234.
- [34] Liwak U, Thakor N, Jordan LE, et al. Tumor suppressor PDCD4 represses internal ribosome entry site-mediated translation of antiapoptotic proteins and is regulated by S6 kinase 2[J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(10):1818–1829.
- [35] Fehler O, Singh P, Haas A, et al. An evolutionarily conserved interaction of tumor suppressor protein Pdc4 with the poly(A)-binding protein contributes to translation suppression by Pdc4 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2014, 42(17):11107–11118.
- [36] Wang S, Darini C, Desaubry L, et al. STAT1 promotes KRAS colon tumor growth and susceptibility to pharmacological inhibition of translation initiation factor eIF4A[J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(12):3055–3063.
- [37] Jemaa M, Abassi Y, Kifagi C, et al. Reversine inhibits colon carcinoma cell migration by targeting JNK1 [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):11821.
- [38] Jhanwar-Uniyal M, Amin AG, Cooper JB, et al. Discrete signaling mechanisms of mTORC1 and mTORC2: connected yet apart in cellular and molecular aspects[J]. *Adv Biol Regul*, 2017, 64:39–48.
- [39] Hong SH, Lee JH, Jiang HL, et al. Dual expression of shAkt1 and Pdc4 suppresses lung tumorigenesis in K-rasLA1 mice[J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(4):2015–2019.
- [40] Hilliard A, Hilliard B, Zheng SJ, et al. Translational regulation of autoimmune inflammation and lymphoma genesis by programmed cell death 4[J]. *J Immunol*, 2006, 177(11):8095–8102.
- [41] Sheedy FJ. Turning 21: induction of miR-21 as a key switch in the inflammatory response[J]. *Front Immunol*, 2015, 6:19.
- [42] Sheedy FJ, Palsson-McDermott E, Hennessy EJ, et al. Negative regulation of TLR4 via targeting of the proinflammatory tumor suppressor PDCD4 by the microRNA miR-21 [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(2):141–147.