

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.00668

# 星形胶质细胞升高基因 1 在肿瘤中的多重调节功能研究进展

顾文文<sup>1</sup>, 曹永兵<sup>2</sup>, 姜远英<sup>2\*</sup>, 龚晓健<sup>1\*</sup>

1. 中国药科大学药学院药理学教研室, 南京 210009
2. 第二军医大学药学院新药研究中心, 上海 200433

**[摘要]** 星形胶质细胞升高基因 1 (astrocyte elevated gene 1, AEG-1) 作为重要的癌基因之一, 目前已被证实在多种肿瘤的发生发展过程中发挥关键性作用。近十年来研究表明 AEG-1 在神经母细胞瘤、黑色素瘤、肝癌、乳腺癌、前列腺癌等几乎所有器官的恶性肿瘤中均有不同程度过表达, 在肿瘤细胞增殖、促进血管生成、肿瘤转化、侵袭和转移以及化疗耐药等方面发挥多重调节作用, 其机制涉及到 PI3K/Akt、NF- $\kappa$ B 等多个信号通路。本文主要综述近年来 AEG-1 在肿瘤发生发展过程中多重调节作用的相关研究进展, 以及将其作为恶性肿瘤治疗新靶点的应用前景。

**[关键词]** 星形胶质细胞升高基因 1; 血管生成; 肿瘤转移; 化疗耐药

**[中图分类号]** R 73      **[文献标志码]** A      **[文章编号]** 0258-879X(2012)06-0668-05

## Astrocyte elevated gene 1 as a multifunctional regulator in cancer progression

GU Wen-wen<sup>1</sup>, CAO Yong-bing<sup>2</sup>, JIANG yuan-ying<sup>2\*</sup>, GONG Xiao-jian<sup>1\*</sup>

1. Department of Pharmacology, School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, Jiangsu, China
2. R & D Center of New Drug, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**[Abstract]** Astrocyte elevated gene 1 (AEG-1), an important oncogene, has been confirmed to play a crucial role in progression (invasion, metastasis, angiogenesis and chemoresistance, *etc*) of multiple cancers. Over the past decade, studies have shown that AEG-1 is overexpressed in cancers involving almost all organs, including neuroblastoma, melanoma, HCC, breast, prostate cancer, *etc*. Moreover, AEG-1 is associated with multiple pathways including PI3K/Akt and nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B). This review mainly outlines the multiple regulating role of AEG-1 in the development and progression of tumor and to discuss its role as a novel target for treatment of malignant tumors.

**[Key words]** astrocyte elevated gene 1; angiogenesis; neoplasm metastasis; drug resistance

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(6):668-672]

星形胶质细胞升高基因 1 (astrocyte elevated gene 1, AEG-1) 也称 Metadherin (MTDH)、3D3 或 LYsine-R1ch CEACAM1 co-isolated (LYRIC), 最初发现于经人类免疫缺陷病毒 1 (HIV-1) 诱导或由肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 处理后的原代人胎脑神经胶质细胞 (primary human fetal astrocytes, PHFA) 中<sup>[1-2]</sup>, 近年来作为一种癌基因受到广泛关注。AEG-1 在目前研究的几乎所有器官的恶性肿瘤中均有不同程度的过表达, 在促进肿瘤转化、血管生成、肿瘤侵袭及转移、化疗耐药等恶性肿瘤重要生物特性形成中起着关键作用<sup>[3-4]</sup>。本文主要综述近年来 AEG-1 这一热点癌基因在肿瘤多向调节中的作用和将其用于癌症诊断和预测肿瘤预后的研究进展, 并对 AEG-1 作为恶性肿瘤治疗新靶点的应用前景进行了展望。

### 1 AEG-1 的分子结构特性

AEG-1 在正常组织中普遍表达, 其 cDNA 全长 3 611

bp, 其中 220~1 968 bp 基因序列用于编码相对分子质量为 64 000 的 AEG-1 蛋白<sup>[5]</sup>。一系列针对 AEG-1 基因结构功能的研究表明, 人 AEG-1 基因定位于染色体 8q22 区域, 分别含有 12 个外显子和 11 个内含子<sup>[6-7]</sup>。AEG-1 蛋白为等电点 9.33 的碱性蛋白, 其氮端 51~72 氨基酸残基之间有一跨膜区域, 为单次跨膜蛋白。AEG-1 在细胞中可能定位于胞膜、胞浆、胞核、核仁和内质网, 经氨基酸序列分析推测其具有 3 个核定位信号 (NLS), 分别位于 79~91、432~451、561~580 氨基酸残基之间。不同结构区域在不同的生理或病理条件下共同介导 AEG-1 蛋白的细胞核和核仁定位, 调节细胞的重要生物学功能, 如 AEG-1 的 378~440 氨基酸残基之间可能包含促进转移性乳腺癌细胞向肺血管系统归巢的作用区域<sup>[4,8]</sup>。另外, 翻译后修饰作用及对该蛋白质性质具有调节作用的氨基酸残基对 AEG-1 生物学功能的发挥均有较大影响, 如其 C 端所含 435-GALPTGKS-442 序列可能为 ATP/

**[收稿日期]** 2011-10-15      **[接受日期]** 2011-12-06

**[作者简介]** 顾文文, 硕士生. E-mail: guwenwen1102@163.com

\* 通信作者 (Corresponding authors). Tel: 021-81871275, E-mail: jiangyycn@yahoo.com.cn; Tel: 025-86185227, E-mail: gongxj66@sina.com

GTP结合位点; AEG-1保守序列中大量的潜在磷酸化修饰位点可能被某种PKA和PKC信号通路激酶磷酸化而发挥广泛的生物活性<sup>[9]</sup>。然而,由于目前AEG-1蛋白功能区域尚未明确,限制了对其作用分子机制研究的深入和其他相关功能的预测。

## 2 AEG-1在肿瘤发生发展中的多重调节作用

从正常组织的良性过度增生到转移性恶性肿瘤形成,是一个多阶段的复杂生物学过程,是致癌基因、肿瘤抑制基因等遗传学和表观遗传学变化共同作用的结果<sup>[10]</sup>。由此,对癌症形成的分子病因学进行深入研究,发现重要致癌基因,才能使癌症的分子靶向治疗新理念得以发展<sup>[11]</sup>。

近十年来,AEG-1从潜在致癌相关基因发展成为被广泛认可的癌基因,经历了重大突破。文献报道AEG-1在肿瘤发生发展的几个重要信号通路中具有调节作用,并在肿瘤增殖与侵袭、促进血管生成、肿瘤转化与转移和化疗耐药等恶性肿瘤几大基本特征的形成过程中发挥关键性作用<sup>[12]</sup>,现简述如下。

**2.1 AEG-1与肿瘤细胞增殖** 肿瘤细胞增殖是肿瘤恶性生长的重要特征之一。研究发现AEG-1促进人肝癌细胞、食管鳞状细胞癌、乳腺癌、前列腺癌等多种肿瘤细胞增殖<sup>[13-16]</sup>。下调AEG-1表达能够诱导前列腺癌及神经母细胞瘤细胞产生凋亡<sup>[13,17]</sup>。在正常人胎脑星形胶质细胞(IM-PHFA)和黑素细胞(FM516-SV)中高表达AEG-1可对抗血清饥饿诱导的细胞凋亡<sup>[17]</sup>。

**2.2 AEG-1与肿瘤血管生成** 肿瘤血管生成在实体瘤生长中的关键作用已受到广泛认可<sup>[18]</sup>。肿瘤血管生成是原位瘤生长和肿瘤转移的决定性因素之一。肿瘤细胞和宿主组织中大量前血管生成相关因子增加,共同破坏调节血管生成的平衡网络,促进新生血管形成。Emdad等<sup>[19]</sup>经体内外研究首次证实AEG-1作为癌基因增加肿瘤组织的微血管密度,其过表达使血管生成素-1(Ang-1)、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)等各种血管生成的分子标记表达增加,并促进管道形成。

人肝癌细胞中AEG-1过表达将促使血管生成因子VEGF、PIGF、FGF- $\alpha$ 含量增加<sup>[14]</sup>。Li等<sup>[20]</sup>对125例临床三阴乳腺癌患者的研究结果显示,组织样本中AEG-1表达水平升高与VEGF表达量和微血管密度增加呈显著相关。

**2.3 AEG-1与肿瘤转移** 多器官转移是癌症的基本特征,同时也是肿瘤治疗的最大障碍之一。转移和化疗耐药作为恶性肿瘤两大主要特性,在临床上表现出密切联系:转移性肿瘤对化疗药物的敏感性往往相对低于原发肿瘤,表现化疗耐药的肿瘤相对更易于发生转移<sup>[21]</sup>。

Hu等<sup>[4]</sup>用反转录病毒表达GFP-荧光素酶融合蛋白标记的人乳腺癌细胞小鼠异种移植模型,经AEG-1基因稳定过表达或下调,进行小鼠体内肿瘤转移能力评价,发现AEG-1促进乳腺癌细胞肺转移进程的同时还增加其骨转移程度,提出AEG-1可能通过促使肿瘤细胞特异性作用于靶器官内

皮细胞而介导其转移。Li等<sup>[22]</sup>对卵巢癌的临床组织标本进行评价分析,提出AEG-1在卵巢癌(EOC)患者肿瘤腹膜扩散和淋巴结转移中发挥重要作用,认为AEG-1可能成为临床肿瘤转移预测的重要标志。

对乳腺癌肺转移的最新研究是利用质谱筛选发现了AEG-1新的相互作用蛋白SND1(staphylococcal nuclease domain-containing 1)<sup>[23]</sup>,它有可能成为临床上极具意义的功能性肿瘤转移介质。已证实SND1能够通过调控转移和耐药相关基因的表达,增强恶性肿瘤抗凋亡能力,并且非常显著地促进乳腺癌肺转移<sup>[23]</sup>。

**2.4 AEG-1与肿瘤耐药** 化学治疗是癌症治疗的重要辅助手段,而肿瘤细胞对化疗药物的耐药性是当前肿瘤化疗失败的主要原因。然而,由于肿瘤细胞耐药机制的复杂性,至今仍未发现能有效用于临床的肿瘤耐药逆转剂。

近年来各项研究表明,AEG-1过表达是导致恶性肿瘤对多柔比星、紫杉醇、顺铂等多种临床常用化疗药物产生多药耐药的重要因素<sup>[4,15,24]</sup>。

Hu等<sup>[4]</sup>整合美国国家癌症研究所NCI60中58种肿瘤细胞株及其对24000个小分子化合物敏感性的药物基因组数据进行生物信息学分析,并结合染色体8q22区域的mRNA表达结果,提出AEG-1是该区域中唯一与癌症高化疗耐药显著相关的基因。体内外研究发现AEG-1介导乳腺癌肺转移和骨转移,同时在转移过程中促进肿瘤多药耐药。为研究AEG-1依赖的耐药机制,他们比较了AEG-1下游基因表达谱,发现AEG-1并非影响化疗药物在乳腺癌细胞中蓄积而增强肿瘤耐药。进一步研究表明,上调ALDH3A1和下调MET表达在AEG-1依赖的多药耐药中共同发挥至关重要的作用,因此推测,AEG-1可能通过调节下游各耐药相关基因表达水平而提高肿瘤细胞在化疗药物作用压力下的存活率。

Yoo等<sup>[14]</sup>比较AEG-1过表达的肝癌细胞和正常细胞基因表达谱,发现一些基因的表达上调与肿瘤化疗耐药相关,如药物代谢酶(DPYD、CYP2B6、ARK1C2)、ATP结合盒转运蛋白家族的MRP8、转录因子LSF。AEG-1通过增强转录因子LSF表达使胸苷酸合酶(TS)增加,同时增强DPYD作用下的药物分解代谢,从而介导肝癌细胞对5-FU耐药<sup>[25]</sup>。另外,与前述研究结果不同的是,同一研究团队发现AEG-1通过增加药物细胞内蓄积介导人肝癌细胞多柔比星耐药,机制可能是AEG-1促进经典多药耐药基因MDR1转录后mRNA与核糖体的结合,使MDR1蛋白翻译增加,并减少其降解<sup>[26]</sup>。

Liu等<sup>[15]</sup>利用RNA干扰技术研究AEG-1对神经母细胞瘤增殖和化疗耐药的调节作用,发现AEG-1低表达诱导肿瘤细胞周期停滞于G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期,并提高瘤细胞对顺铂和多柔比星的敏感性,认为抑制AEG-1表达有望成为神经母细胞瘤的辅助治疗方法之一。

## 3 AEG-1参与肿瘤形成和发展的相关信号通路

AEG-1通过多向调节多个信号转导通路中的关键因子

促进癌症发生发展,在对不同肿瘤的研究中发现,AEG-1 高表达激活多个下游信号通路,包括 Akt 信号通路、核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)通路及 Wnt/ $\beta$  连环蛋白通路等(图 1)。AEG-1 的上游癌基因 Ha-ras 通过激活 PI3K/Akt 通路,促使转录因子 c-Myc 结合于 AEG-1 启动子区域的 E-box 单元,从而诱发 AEG-1 转录,显著增强 AEG-1 的表达<sup>[26]</sup>,并与 Ha-ras 共同促进肿瘤发展。研究证实,在胶质瘤中,AEG-1 基因沉默显著抑制 Ha-ras 激活导致的克隆形成,降低胶质瘤的转移和侵袭<sup>[6]</sup>。AEG-1 受到 Akt 的激活后,调节 PI3K/Akt 信号通路,并通过激活 PI3K/Akt 信号通路调节其他 Akt 下游与细胞增殖和存活相关的一系列关键调节因子水平<sup>[17]</sup>。而人为地下调 AEG-1 将降低 Akt 活性,并增强前凋亡相关转录因

子 Fox3a 活性,从而诱导前列腺癌细胞凋亡<sup>[17]</sup>。在 AEG-1 诱导的胶质瘤血管生成过程中<sup>[27]</sup>,抑制 Akt 活性将导致 AEG-1 诱导的血管生成标记 Tie-2 及 HIF-1a 的表达下调,丧失血管形成能力,并降低 AEG-1 对 VEGF 的激活作用。

NF- $\kappa$ B 是首个被发现受 AEG-1 激活的信号通路<sup>[28-29]</sup>。在 HeLa 细胞中异位表达 AEG-1,AEG-1 入核将导致 NF- $\kappa$ B 中的转录激活物复合体 p50/p60 与 DNA 结合增加,诱导 NF- $\kappa$ B 下游靶分子细胞间黏附分子 (ICAM)-3、(ICAM)-2、选择素 E、选择素 L 和 IL-8 等表达上调,参与增殖、血管生成及炎症等肿瘤形成过程。AEG-1 对 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活作用在前列腺癌细胞和肝癌细胞等多项类似的研究中得到印证<sup>[14,30]</sup>。

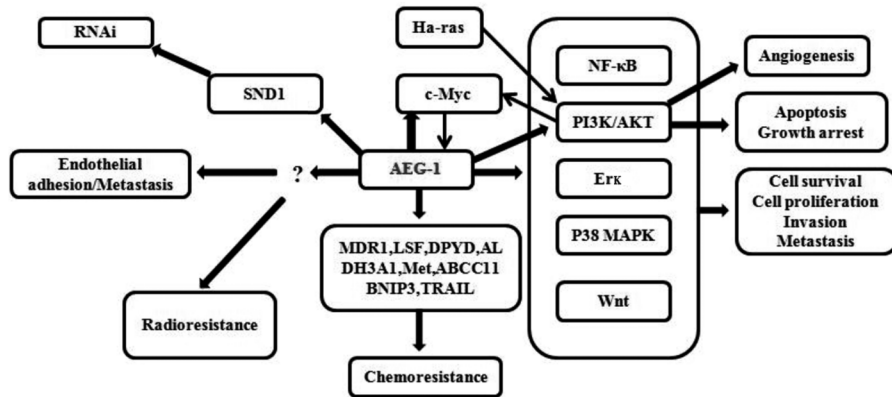


图 1 AEG-1 参与肿瘤形成和发展的相关信号通路

Fig 1 AEG-1 activates multiple pathways of cancer development and progression

Thick arrows indicate regulation by AEG-1, and thin arrows indicate mechanisms that regulate AEG-1

#### 4 AEG-1 作为肿瘤诊断治疗新靶点的应用前景

4.1 AEG-1 与肿瘤诊断及预测肿瘤预后 Thirkettle 等<sup>[31]</sup>研究发现,前列腺癌中肿瘤恶性程度与 AEG-1 表达水平密切相关。对前列腺癌(PC)和良性前列腺增生(BPH)各 20 例临床样本的研究结果显示,PC AEG-1 显著增强的占 80%,而 BPH 只有 10%呈现 AEG-1 阳性。而在 225 例乳腺癌临床样本中,AEG-1 表达者占 93.3%,显著过表达者占 44.4%,并且 AEG-1 表达水平与乳腺癌患者肿瘤临床分期和生存期显著相关<sup>[32]</sup>。同样,AEG-1 蛋白高表达在非小细胞肺癌(NSCLC)患者样本中占 49.5%,并与临床病理特征高度相关<sup>[33]</sup>。另外,近期对神经母细胞瘤、恶性胶质瘤等脑部恶性肿瘤,胃癌、肠癌、胆囊癌、骨肉瘤等的研究结果均显示,AEG-1 在上述肿瘤中有不同程度的过表达<sup>[27,34-36]</sup>。上述结果提示,AEG-1 有望成为肿瘤诊断、预测肿瘤预后的理想生物标志。

4.2 AEG-1 与肿瘤治疗 如前所述,AEG-1 在多种器官肿瘤中均有不同程度过表达,作为癌基因调节肿瘤发生发展,并介导肿瘤转移和化疗耐药。因而,靶向抑制 AEG-1 的策

略可能成为可靠而有效的抗肿瘤研究的新方向。Qian 等<sup>[37]</sup>经体内研究证实,AEG-1 的 DNA 疫苗能有效激发 CD8<sup>+</sup> 细胞毒性 T 淋巴细胞介导的免疫应答,以对抗乳腺癌,在裸鼠体内达到有效的预防和治疗作用,抑制乳腺癌细胞增殖和转移,提高化疗敏感性并无明显毒副作用。

蛋白质相互作用研究发现,AEG-1 蛋白的氮端,尤其是 100~205 氨基酸残基附近,为 AEG-1 与其他蛋白质作用发挥生物学功能的热点区域<sup>[38]</sup>。然而,目前 AEG-1 的功能区结构未明确,尚无 AEG-1 特异性直接抑制剂,故可同时致力于寻求通过其他途径直接或间接影响 AEG-1 功能的治疗方法。靶向 AEG-1 的抗肿瘤方法除 RNA 干扰等分子生物学策略外,可将 AEG-1 蛋白功能区结构的研究作为基础,根据蛋白质关键作用靶点的晶体结构有目的地设计或者运用高通量筛选技术从大量已有化合物中筛选出 AEG-1 的特异性小分子抑制剂,有望发展成为有效的抗肿瘤新药。

Chen 等<sup>[39]</sup>在将胰岛素样生长因子结合蛋白-7(IGFBP-7)作为肝癌中新遏制因子的体内外研究中发现,上调 IGFBP-7 可通过调节 AEG-1 功能,达到抑制肿瘤生长、促进细胞老化的目的。随着 AEG-1 对几个主要信号通路激活作用

的明确,AEG-1下游通路抑制剂的研究已具有一定基础并有较大应用前景。

## 5 小结和展望

针对AEG-1的研究已10余年,期间进展迅速,但对于其广泛调控正常生理或病理过程的机制研究仍处于初步阶段,仅有文献报道其在不同肿瘤患者中的表达水平与患者病程进展及预后的相关性。AEG-1在癌症发生发展中的多重调节功能使其可能具备多方面临床应用的开发潜力。首先,AEG-1有可能作为肿瘤特异性标志物普遍用于诊断和常规治疗前不同病程患者的分选。其次,由于AEG-1直接或间接参与介导肿瘤对化疗药物产生多药耐药,其表达水平可能对于评价患者对相关药物化疗效果的敏感性有重要作用。最后结合AEG-1结构功能研究工作的不断推进,对细胞表面高表达AEG-1的肿瘤患者,靶向AEG-1的治疗方式(单克隆抗体或小分子抑制剂)还可能直接有效抑制肿瘤增殖或转移,达到更加彻底、理想的抗肿瘤治疗目的。

## 6 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

## [参考文献]

[1] Su Z Z, Chen Y, Kang D C, Chao W, Simm M, Volsky D J, et al. Customized rapid subtraction hybridization (RaSH) gene microarrays identify overlapping expression changes in human fetal astrocytes resulting from human immunodeficiency virus-1 infection or tumor necrosis factor-alpha treatment[J]. *Gene*, 2003, 306:67-78.

[2] Su Z Z, Kang D C, Chen Y, Pekarskaya O, Chao W, Volsky D J, et al. Identification and cloning of human astrocyte genes displaying elevated expression after infection with HIV-1 or exposure to HIV-1 envelope glycoprotein by rapid subtraction hybridization, RaSH[J]. *Oncogene*, 2002, 21: 3592-3602.

[3] Sarkar D, Emdad L, Lee S G, Yoo B K, Su Z Z, Fisher P B. Astrocyte elevated gene-1: far more than just a gene regulated in astrocytes[J]. *Cancer Res*, 2009, 69:8529-8535.

[4] Hu G, Chong R A, Yang Q, Wei Y, Blanco M A, Li F, et al. MTDH activation by 8q22 genomic gain promotes chemoresistance and metastasis of poor-prognosis breast cancer[J]. *Cancer Cell*, 2009, 15:9-20.

[5] Kang D C, Su Z Z, Sarkar D, Emdad L, Volsky D J, Fisher P B. Cloning and characterization of HIV-1-inducible astrocyte elevated gene-1, AEG-1[J]. *Gene*, 2005, 353:8-15.

[6] Bergamaschi A, Kim Y H, Wang P, Sørle T, Hernandez-Bousard T, Lonning P E, et al. Distinct patterns of DNA copy number alteration are associated with different clinicopathological features and gene-expression subtypes of breast cancer[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2006, 45:1033-1040.

[7] Poon T C, Wong N, Lai P B, Rattray M, Johnson P J, Sung J J. A tumor progression model for hepatocellular carcinoma: bioinformatic analysis of genomic data[J]. *Gastroenterology*, 2006, 131:1262-1270.

[8] Brown D M, Ruoslahti E. Metadherin, a cell surface protein in breast tumors that mediates lung metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2004, 5:365-374.

[9] Thirkettle H J, Girling J, Warren A Y, Mills I G, Sahadevan K, Leung H, et al. LYRIC/AEG-1 is targeted to different subcellular compartments by ubiquitylation and intrinsic nuclear localization signals[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15:3003-3013.

[10] Vogelstein B, Kinzler K W. Cancer genes and the pathways they control[J]. *Nat Med*, 2004, 10:789-799.

[11] Weinstein I B, Joe A K. Mechanisms of disease: oncogene addiction—a rationale for molecular targeting in cancer therapy[J]. *Nat Clin Pract Oncol*, 2006, 3:448-457.

[12] Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of Cancer: the Next Generation[J]. *Cell*, 2011, 144:646-674.

[13] Lee S G, Jeon H Y, Su Z Z, Richards J E, Vozhilla N, Sarkar D, et al. Astrocyte elevated gene-1 contributes to the pathogenesis of neuroblastoma[J]. *Oncogene*, 2009, 28:2476-2484.

[14] Yoo B K, Emdad L, Su Z Z, Villanueva A, Chiang D Y, Mukhopadhyay N D, et al. Astrocyte elevated gene-1 regulates hepatocellular carcinoma development and progression[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119:465-477.

[15] Liu H, Song X, Liu C, Xie L, Wei L, Sun R. Knockdown of astrocyte elevated gene-1 inhibits proliferation and enhancing chemo-sensitivity to cisplatin or doxorubicin in neuroblastoma cells[J]. *J Ex Clin Cancer Res*, 2009, 28:19.

[16] Yu C, Chen K, Zheng H, Guo X, Jia W, Li M, et al. Overexpression of astrocyte elevated gene-1 (AEG-1) is associated with esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) progression and pathogenesis[J]. *Carcinogenesis*, 2009, 30:894-901.

[17] Lee S G, Su Z Z, Emdad L, Sarkar D, Franke T F, Fisher P B. Astrocyte elevated gene-1 activates cell survival pathways through PI3K-Akt signaling [J]. *Oncogene*, 2008, 27: 1114-1121.

[18] Fidler I J, Ellis L M. The implications of angiogenesis for the biology and therapy of cancer metastasis[J]. *Cell*, 1994, 79:185-188.

[19] Emdad L, Lee S G, Su Z Z, Jeon H Y, Boukerche H, Sarkar D, et al. Astrocyte elevated gene-1 (AEG-1) functions as an oncogene and regulates angiogenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106:21300-21305.

[20] Li C, Li R, Song H, Wang D, Feng T, Yu X, et al. Significance of AEG-1 expression in correlation with VEGF, microvessel density and clinicopathological characteristics in triple-negative breast cancer[J]. *J Surg Oncol*, 2011, 103:184-192.

[21] Gonzalez-Angulo A M, Morales-Vasquez F, Hortobagyi G N. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2007, 608:1-22.

- [22] Li C, Liu J, Lu R, Yu G, Wang X, Zhao Y, et al. AEG-1 overexpression: a novel indicator for peritoneal dissemination and lymph node metastasis in epithelial ovarian cancers[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2011, 21:602-608.
- [23] Blanco M A, Alečković M, Hua Y, Li T, Wei Y, Xu Z, et al. Identification of staphylococcal nuclease domain-containing 1 (SND1) as a metadherin-interacting protein with metastasis-promoting functions[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286:19982-19992.
- [24] Yoo B K, Chen D, Su Z Z, Gredler R, Yoo J, Shah K, et al. Molecular mechanism of chemoresistance by astrocyte elevated gene-1[J]. *Cancer Res*, 2010, 70:3249-3258.
- [25] Yoo B K, Gredler R, Vozhilla N, Su Z Z, Chen D, Forcier T, et al. Identification of genes conferring resistance to 5-fluorouracil [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106:12938-12943.
- [26] Lee S G, Su Z Z, Emdad L, Sarkar D, Fisher P B. Astrocyte elevated gene-1 (AEG-1) is a target gene of oncogenic Ha-ras requiring phosphatidylinositol 3-kinase and c-Myc[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103:17390-17395.
- [27] Emdad L, Sarkar D, Lee S G, Su Z Z, Yoo B K, Dash R, et al. Astrocyte elevated gene-1: a novel target for human glioma therapy[J]. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9:79-88.
- [28] Emdad L, Sarkar D, Su Z Z, Randolph A, Boukerche H, Valerie K, et al. Activation of the nuclear factor kappaB pathway by astrocyte elevated gene-1: implications for tumor progression and metastasis[J]. *Cancer Res*, 2006, 66:1509-1516.
- [29] Sarkar D, Park E S, Emdad L, Lee S G, Su Z Z, Fisher P B. Molecular basis of nuclear factor-kappaB activation by astrocyte elevated gene-1[J]. *Cancer Res*, 2008, 68:1478-1484.
- [30] Kikuno N, Shiina H, Urakami S, Kawamoto K, Hirata H, Tanaka Y, et al. Knockdown of astrocyte-elevated gene-1 inhibits prostate cancer progression through upregulation of FOXO3a activity[J]. *Oncogene*, 2007, 26:7647-7655.
- [31] Thirkettle H J, Girling J, Warren A Y, Mills I G, Sahadevan K, Leung H, et al. LYRIC/AEG-1 is targeted to different subcellular compartments by ubiquitinylation and intrinsic nuclear localization signals[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15:3003-3013.
- [32] Li J, Zhang N, Song L B, Liao W T, Jiang L L, Gong L Y, et al. Astrocyte elevated gene-1 is a novel prognostic marker for breast cancer progression and overall patient survival[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14:3319-3326.
- [33] Song L, Li W, Zhang H, Liao W, Dai T, Yu C, et al. Over-expression of AEG-1 significantly associates with tumour aggressiveness and poor prognosis in human non-small cell lung cancer [J]. *J Pathol*, 2009, 219:317-326.
- [34] Liu L, Wu J, Ying Z, Chen B, Han A, Liang Y, et al. Astrocyte elevated gene-1 upregulates matrix metalloproteinase-9 and induces human glioma invasion[J]. *Cancer Res*, 2010, 70:3750-3759.
- [35] Sun W, Fan Y Z, Xi H, Lu X S, Ye C, Zhang J T. Astrocyte elevated gene-1 overexpression in human primary gallbladder carcinomas: an unfavorable and independent prognostic factor[J]. *Oncol Rep*, 2011, 26:1133-1142.
- [36] Wang F, Ke Z F, Sun S J, Chen W F, Yang S C, Li S H, et al. Oncogenic roles of astrocyte elevated gene-1 (AEG-1) in osteosarcoma progression and prognosis[J]. *Cancer Biol Ther*, 2011, 12:539-548.
- [37] Qian B J, Yan F, Li N, Liu Q L, Lin Y H, Liu C M, et al. MTDH/AEG-1-based DNA vaccine suppresses lung metastasis and enhances chemosensitivity to doxorubicin in breast cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2011, 60:883-893.
- [38] Yoo B K, Santhekadur P K, Gredler R, Chen D, Emdad L, Bhutia S, et al. Increased RNA-induced silencing complex (RISC) activity contributes to hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2011, 53:1538-1548.
- [39] Chen D, Yoo B K, Santhekadur P K, Gredler R, Bhutia S K, Das S K, et al. Insulin-like growth factor-binding protein-7 functions as a potential tumor suppressor in hepatocellular carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17:6693-6701.

[本文编辑] 孙岩