

丝切蛋白-1 作为肿瘤治疗生物标记分子的作用机制

左 玉^{1),2)}, 李庆伟^{1),2)}*, 李莹莹^{1),2)}*

(¹⁾ 辽宁师范大学生命科学学院, 辽宁 大连 116081; (²⁾ 辽宁师范大学七鳃鳗研究中心, 辽宁 大连 116081)

摘要 肌动蛋白解聚因子丝切蛋白-1 是普遍存在于真核生物的细胞骨架蛋白质。作为肌动蛋白动力学的关键调节因子, 丝切蛋白-1 参与了多种细胞活动, 包括细胞凋亡、细胞运动及胞质分裂等。近年来的研究发现, 丝切蛋白-1 在肿瘤细胞中高表达, 与肿瘤的发生、迁移及侵袭程度相关, 对于肿瘤的发生及发展过程是必不可少的。丝切蛋白-1 高表达的肿瘤细胞具有低放射敏感性。因此, 丝切蛋白-1 未来可用作肿瘤早期诊断、监测和决策治疗的生物标记分子。

关键词 丝切蛋白-1; 肿瘤; 侵袭; 放射敏感性; 生物标记分子
中图分类号 Q7

Mechanism of the Cofilin-1 Protein as a Biomarker for Tumor Therapy

ZUO Yu^{1),2)}, LI Qing-Wei^{1),2)}*, LI Ying-Ying^{1),2)}*

(¹⁾ School of Life Sciences, Liaoning Normal University, Dalian 116081, Liaoning, China;

(²⁾ Lamprey Research Center, Liaoning Normal University, Dalian 116081, Liaoning, China)

Abstract Cofilin-1 is a common cytoskeletal protein in eukaryotes. As a key regulator of actin dynamics, cofilin-1 is involved in many cell activities, including apoptosis, cell movement and cytokinesis. In recent years, it has been found that the high expression of cofilin-1 in tumor cells is related to the degree of tumor occurrence, migration and invasion, which is essential to tumor development. Tumor cells with high expression of cofilin-1 display low radiosensitivity. Therefore, cofilin-1 may be used as a biomarker for the early diagnosis, monitoring and treatment of cancer.

Key words Cofilin-1; tumor; invasion; radiosensitivity; biomarker

肌动蛋白解聚因子(actin-depolymerizing factor, ADF)丝切蛋白-1 (Cofilin-1) 是维持足细胞成熟结构所必需的。Cofilin-1 基因定位于 11q13, 可编码分子质量为 19 kD 的细胞骨架蛋白质, 普遍存在于真核细胞中^[1]。丝切蛋白由 5 个 α 螺旋、5 个 β 折叠及 C 末端的 1 个短 β 链构成, 呈现一个折叠结构, 富集于运动前沿如细胞褶皱和伪足处^[2]。在哺乳动物细胞中, 丝切蛋白主要有 2 个亚型: 丝切蛋白-1 和丝切蛋白-2。其中, 丝切蛋白-2 一般在肌肉组织中高表达, 而丝切蛋白-1 在脑和肝等非肌肉组织中表达量较高^[3]。作为肌动蛋白动力学的关键调节因子, 丝切蛋白-1 在许多细胞活动中发挥重要的作用, 包括参与细胞凋亡、细胞运动及胞质分裂等。

近年来的研究发现, 丝切蛋白-1 在肺癌^[4]、卵巢癌^[5]、食管鳞状细胞癌^[6]、肝癌^[7]、结肠癌^[8]、前列腺癌细胞^[9]中都有较高表达, 且在肿瘤早期即能

检测到。丝切蛋白-1 对肿瘤细胞的发生、运动方向的确、胞核分裂、转移速度及侵袭性具有重要的调

收稿日期: 2018-04-04; 修回日期: 2018-06-18; 接受日期: 2018-06-21

国家自然科学基金青年基金(No. 31500106); 中国博士后科学基金第 59 批面上资助(No. 2016M590233) 和辽宁省教育厅一般项目(No. L201683674) 资助

* 通讯作者 Tel: 0411-85822777, E-mail: liqw@263.net; Tel: 0411-85827065, E-mail: liyingying16@163.com

Received: April 4, 2018; Revised: June 18, 2018; Accepted: June 21, 2018

Supported by National Natural Science Foundation of China (No. 31500106); China Postdoctoral Science Foundation (No. 2016M590233) and General Scientific Research Foundation of Liaoning Educational Committee (No. L201683674)

* Corresponding author Tel: 0411-85822777, E-mail: liqw@263.net; Tel: 0411-85827065, E-mail: liyingying16@163.com

控作用^[10]。丝切蛋白-1 表达量的高低与肿瘤侵袭程度相关,甚至可能在肿瘤细胞增殖起始和侵袭之前高表达^[9]。可见,丝切蛋白-1 对于肿瘤的发生及发展过程是必不可少的。因此,丝切蛋白-1 未来可用作肿瘤早期诊断、监测和决策治疗的生物标记分子。

1 丝切蛋白-1 是肌动蛋白的关键调节因子

肌动蛋白细胞骨架是细胞形状和结构的基本组成部分。作为主要的肌动蛋白重塑家族成员之一,丝切蛋白-1 参与了细胞骨架连续的重塑和重组过程。丝切蛋白-1 的生理功能包括调节各种肌动蛋白依赖的过程,如细胞运动、胞质分裂、细胞囊泡运输及细胞存活等。丝切蛋白在去磷酸化的形式下激活,继而与肌动蛋白丝(F 肌动蛋白)结合,实现对 F 肌动蛋白的剪切;同时增加肌动蛋白单体(G 肌动蛋白)从纤维末端的解离速度,使 F 与 G 肌动蛋白加速解聚,从而重构细胞前端的伪足和片层结构,调节细胞向前“迈步”^[8]。据报道,丝切蛋白-1 会先于细胞色素 c 从胞质转移到线粒体内。而后,细胞色素 c 从线粒体释放到胞质中,并与凋亡蛋白酶激活因子-1(Apaf-1)结合以活化胱天蛋白酶 9(caspases-9, CASP9),将胱天蛋白酶级联激活并导致细胞凋亡^[11]。有研究表明,丝切蛋白-1 是诱导 T 细胞活化的关键蛋白质,对于免疫突触(immunological synapse, IS)的形成至关重要。天然 T 细胞中,大多数的丝切蛋白-1 以 T 细胞抗原受体(T cell receptor, TCR)活化后的无活性磷酸化形式存在,被去磷酸化后转化成活性形式^[12-14]。丝切蛋白的活性通过磷酸化、去磷酸化、磷酸肌醇化及 pH 等方式进行调节。其中,磷酸化与去磷酸化是丝切蛋白响应胞内外刺激信号的重要调节方式^[15]。丝切蛋白-1 与神经元的产生和迁移有着密切的关系,敲除 Cofilin-1 基因会影响神经管的闭合和神经脊细胞的迁移,从而导致胚胎发育异常^[16]。因此,丝切蛋白-1 作为肌动蛋白动力学的关键调节因子,参与了多种生物学过程。除此之外,丝切蛋白-1 也参与了肿瘤细胞的进展。有研究表明,大鼠乳腺癌细胞(metastatic rat mammary adenocarcinoma cells, MTLn3)和许多其他类型的肿瘤细胞中,肌动蛋白组织调节蛋白的变化主要表现在丝切蛋白-1 表达的改变。与对照 MTLn3 细胞相比,丝切蛋白可引起显著的肌动蛋白重组,主要表现为应激纤维的增加^[17]。综上所述,丝切蛋白-1 作为肌动蛋白结合蛋白在促进肌动蛋

白解聚、聚合和肌动蛋白丝的快速周转中发挥重要作用。并且,肌动蛋白细胞骨架的重组参与了肿瘤进展、细胞运动、细胞黏着、细胞侵袭和血管生成^[7]。

2 丝切蛋白-1 在肿瘤中的研究

2.1 丝切蛋白-1 的高表达与肿瘤发生相关

Cofilin-1 基因在多种人类恶性细胞(human malignant cells, HMC)中高表达,并且参与恶性特性的形成。肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率在恶性肿瘤中居前列^[18,19]。曹建平等^[7]利用 RNA 干扰技术将 Cofilin-1 基因沉默表达后,人肝癌细胞株 Huh-7 的侵袭能力降低,且肝癌组织中丝切蛋白-1 的表达量高于癌旁组织,说明 Cofilin-1 基因的高表达可能与肝癌的发生发展密切相关。刘艳等^[8]证实,丝切蛋白-1 在结肠癌组织及转移淋巴结组织中的表达量明显高于癌旁组织,且丝切蛋白-1 的表达量与结肠癌患者的年龄、性别和肿瘤大小无关。食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)中,丝切蛋白-1 的相对表达量(60.3%)高于正常食管组织(27.1%),表明丝切蛋白-1 可用作指示食管鳞状细胞癌恶性程度的重要生物标志分子^[6]。目前,已在宫颈癌、肝癌、结肠癌、胃癌、胰腺癌及肾癌的浸润性肿瘤细胞中检测到丝切蛋白-1 表达上调^[20-23],且发现丝切蛋白-1 表达量增加是确定肺腺癌不良预后的主要因素^[24,25]。肺癌中的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌中最常见的一类,对 85 例 I 或 II 期患者的分析显示,丝切蛋白-1 高表达患者($n=42$)的总生存率低于丝切蛋白-1 低表达患者。即使在非小细胞肺癌早期患者中,肿瘤中丝切蛋白-1 高表达水平的非小细胞肺癌患者的总体存活率也较低。Castro 等^[25]将丝切蛋白-1 定义为 NSCLC 预后的潜在生物标记分子。在正常卵巢组织、良性上皮性卵巢肿瘤、边缘性卵巢肿瘤和上皮性卵巢肿瘤中,丝切蛋白-1 的表达量逐渐增加。这表明,丝切蛋白-1 的表达量和卵巢肿瘤分化程度呈正相关,丝切蛋白-1 表达量的高低可以预测卵巢癌的发展^[26]。转移性乳腺癌是威胁女性健康最严重的肿瘤之一。Zhang 等^[27]研究发现,紫杉醇治疗可通过下调极光激酶介导的丝切蛋白-1 活性来调节乳腺癌细胞的生长和侵袭性,这表明极光激酶介导的丝切蛋白-1 可能是治疗乳腺癌的潜在靶标。前列腺癌(prostate cancer,

PCa) 患者组织中,有 70.3% 检测到丝切蛋白-1 的表达,部分患者组织中也检测到丝切蛋白-1 阳性间质,间质中丝切蛋白-1 表达的状态能预测 PCa 患者的前列腺向外延伸。研究表明,丝切蛋白-1 能特异性预测 PCa 的发展,并且丝切蛋白-1 在间质中的表达可能与淋巴结的转移密切相关^[9]。

2.2 丝切蛋白-1 与肿瘤细胞的侵袭和迁移

在多种人类恶性细胞中均检测到丝切蛋白-1 的高表达,并且丝切蛋白-1 参与了肿瘤细胞恶性特性的形成,包括侵袭性、转移潜能和对化疗药物的抗性等。利用组学技术(omics technology)分析发现,在恶性肿瘤细胞中均检测到丝切蛋白-1 的高表达,及其参与的细胞运动性调节。恶性肿瘤的关键特征包括不受控制的增殖、侵袭周围组织(侵入)和局部区域扩散或远端扩散(转移)等能力^[29,30]。然而,恶性肿瘤因组织的起源和分化类型不同,且大多数恶性肿瘤具有肿瘤内细胞异质性,即具有功能特性。因此,恶性肿瘤可以通过基因表达模式不同而参与调节增殖、侵袭和转移^[17, 31-32]。侵袭和转移被认为是由恶性肿瘤细胞运动失调所引起的^[33,34]。以往的数据表明,细胞运动性的变化包括细胞骨架的形成,其功能和重组由某些肌动蛋白结合蛋白(actin binding proteins, ABPs)触发^[35-38]。这些结果可以解释肿瘤恶性转化的分子基础,以及一些蛋白质如 ABPs 在这个过程中的作用^[36-38]。

通过分析多种人类恶性细胞的蛋白质组学谱发现,丝切蛋白-1 参与调节了细胞运动和发育的几种信号途径。丝切蛋白-1 在肿瘤增殖、侵袭和转移的过程中,主要通过改变激酶、磷酸酶和参与丝切蛋白调控途径的其他蛋白质的平衡来实现。肌动蛋白细胞骨架是细胞完整结构的基本组成部分,通过不断的重塑和重组为多种动态过程提供动力,包括运动性、内吞作用、细胞内运输和胞质分裂等。丝切蛋白可结合和解聚 F-肌动蛋白,抑制 G-肌动蛋白的聚合,并增强肌动蛋白丝的转换。F-肌动蛋白由 ATP 结合的球状肌动蛋白(G-肌动蛋白)单体的两条平行链组成,每条不对称链具有快速生长的倒钩末端和较慢生长的尖端^[38]。主要的肌动蛋白重塑家族之一是由丝切蛋白-1、丝切蛋白-2 和肌动蛋白解聚因子(ADF)组成,通过切断老化的 ADP 相关肌动蛋白丝,以减少丝长度并提供潜在的成核位点^[40],即丝切蛋白家族和 ADF 成员通过肌动蛋白介导的纤维切断和聚合发挥关键作用^[41]。丝切蛋白定位于细胞富含丝状肌动蛋白的部位,它可切断丝状肌动

蛋白,调控肌动蛋白骨架的组装。也就是说,丝切蛋白能诱导肿瘤细胞片状伪足的形成,增强肿瘤细胞的运动和迁移^[42]。丝切蛋白这一作用方式正好可以解释该蛋白质在肿瘤侵袭力及转移过程中的作用。已有研究表明,非磷酸化的丝切蛋白具有与肌动蛋白骨架结合调控组装的生理功能。丝切蛋白被细胞内 LIM 激酶或 TES 激酶(testis-specific protein kinase, TESK)磷酸化后,即失去生理功能;而当磷酸化的丝切蛋白被 slingshot 磷酸水解酶去磷酸化后,则恢复其生理功能。胞内 LIM 激酶的活性又受细胞小 G 蛋白 Rho 家族(RhoA、Rac、cdc42)及其下游 RocK(Rho-associated coiled-coil kinase)、PAKs(p21-activated kinase)蛋白的调控^[43]。此外,有报道了丝切蛋白-1S3A 突变体的稳定表达,促进异种移植肿瘤模型中星形细胞瘤的局部入侵和迁移^[44],表明丝切蛋白-1 的表达可促进肿瘤的入侵和迁移。丝切蛋白-1 在 RR-U251(抗辐射人类胶质瘤 U251)细胞中过表达后,RR-U251 细胞的迁移和侵袭能力显著增强^[45]。SW620 细胞(结肠癌细胞系)中,丝切蛋白-1 的表达与 CD44 的表达呈显著正相关,而 CD44 分子与结肠癌细胞的侵袭性密切相关^[46]。另有研究发现,凝血因子 Xa 可通过 LIM 结构域激酶 1(LIM domain kinase 1, LIMK1)介导的丝切蛋白-1 失活抑制癌细胞迁移^[47]。通过小干扰 RNA 技术敲低 Cofilin-1 的表达,发现可以抑制肿瘤细胞的生长及侵袭^[48]。这些研究均提示,丝切蛋白-1 的表达活性与肿瘤细胞的侵袭性密切相关。对 HMC 中丝切蛋白的研究不仅扩展对肿瘤表型分子基础的理解,也为分子和临床肿瘤学提供新的蛋白质靶标。

2.3 肿瘤细胞中丝切蛋白-1 对放射敏感性的研究

作为一种细胞因子,丝切蛋白-1 是细胞维持正常生命活动的蛋白质。除了与肿瘤细胞的侵袭力和转移能力相关之外,丝切蛋白-1 对于肿瘤细胞放射敏感性的调节具有重要意义。据世界卫生组织(WHO)调研称,癌症的发生部分与 DNA 损伤的积累和正常基因组控制的损失或恶化相关^[49]。目前,已经使用多种策略来治疗人类癌症,但这些方法的功效取决于肿瘤细胞的类型。与其他疗法相比,放射治疗的使用率接近 52%^[50]。人颅内胶质瘤是最常见的高度侵入性的原发性恶性肿瘤,其边界与周围组织不清楚^[51],除手术切除外,放疗是胶质瘤治疗最有效的方法;然而,有效放射治疗的主要障碍是放射抗药性。Folkes 等^[52]研究表明,抗辐射可能是肿瘤与其微环境之间通过血管生成、缺氧和免疫抑

制过程之间的相互作用引起的。放射治疗可能诱导细胞周期阻滞、DNA 修复和凋亡。因此,影响放射敏感性的重要因素是细胞内蛋白质或基因之间相互作用的结果。Yan 等的研究发现,丝切蛋白-1 在放射抗性星形细胞瘤中表达量显著上调^[53]。在人类胶质瘤 U251 细胞中的研究发现,丝切蛋白-1 可能与放射敏感性胶质瘤相关,丝切蛋白-1 高表达的人类胶质瘤 U251 细胞具有低放射敏感性,而人类胶质瘤 U251 细胞中的 Cofilin-1 沉默则增加其放射敏感性^[44]。目前,已经确定了丝切蛋白-1 对 DNA 修复和放射敏感性的影响,野生型、S3A 和 S3D 突变体丝切蛋白-1 的过表达,都导致肿瘤细胞放射敏感性的增强^[54]。

贴壁细胞的附着和扩散需要肌动蛋白丝的参与,并且这个过程是细胞增殖所必需的。肌动蛋白丝可以传递细胞外信号,并形成适合细胞 G₁ 期进展的形状。据报道,虽然肌动蛋白靶向毒素 (actin-targeting toxins, ATT) 的长期使用将导致细胞凋亡,但使用 ATT 的肌动蛋白细胞骨架的不稳定性可导致可逆的 G₁ 期停滞 (G₁ 期对电离辐射敏感)^[55]。因此,ATT 被开发用于化疗并结合辐射治疗癌症。除了 ATT 所引起的额外损伤,ATT 介导的 G₁ 期细胞积累可能不利于增加细胞的放射敏感性。不同类型的 ATT 也可能引发不同的分子信号传导途径以应对电离辐射,阐明由 ATT 引发的信号通路可以解释 ATT 引起的冲突辐射反应。肌动蛋白细胞骨架的调节依赖于多种肌动蛋白相关蛋白 (actin-associated proteins, AAP)。AAP 可通过单体肌动蛋白的聚合和解聚,以及促进 ADP 结合的肌动蛋白核苷酸交换来加速肌动蛋白动力学反应^[56]。研究还发现,丝切蛋白-1 的过表达可以延迟电离辐射照射后的 DNA 修复,利用不同剂量的 ATT 靶向调控丝切蛋白-1 的活性也显示出了不同的辐射反应^[56]。在 DNA 损伤应答中,丝切蛋白-1、肌动蛋白细胞骨架以及其他 AAP 作用的研究,对于肿瘤的放射性治疗具有重要意义。

3 问题与展望

丝切蛋白-1 一般在肿瘤细胞中高表达,它是细胞内吞作用和其他肌动蛋白丝周转过程相关的细胞学过程所必须的细胞因子。哺乳动物细胞中,丝切蛋白-1 通过解聚肌动蛋白丝促进细胞骨架动力学。这种活动的变化与几个关键过程相关,如胞质分裂和细胞运动等^[57]。最新研究成果显示,抑制或者增

强丝切蛋白-1 的活性可以增加或减少肿瘤细胞的侵袭和迁移。丝切蛋白-1 和 p-丝切蛋白-1 在肿瘤细胞中的表达存在一个动态平衡,打破这个平衡可以抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭^[58]。尽管已经证实,丝切蛋白-1 在肿瘤增殖和转移过程中发挥的重要作用,但它在细胞内信号调节的作用机制仍不清楚。可能的原因是,丝切蛋白通过调节酪氨酸激酶、上皮生长因子、磷酸肌醇、原肌球蛋白及细胞外钙等介导了肌动蛋白聚合,从而改变了细胞的正常功能,促进了肿瘤的侵袭和转移,但其确切机制还有待进一步的研究。丝切蛋白-1 的过表达增强了肿瘤细胞的放射敏感性,这与 DNA 修复能力的降低有关^[54]。目前的研究结果表明,磷酸化丝切蛋白-1 的过表达能够增强细胞的放射敏感性和抑制照射后对核 γ -H2AX 焦点形成的干扰,随后影响同源重组修复 (homologous recombination repair, HRR) 和非同源末端连接 (non-homologous end joining, NHEJ) 途径的 DNA 修复能力^[54]。尽管磷酸化的丝切蛋白-1 可能与放射敏感性相关,但丝切蛋白-1 的活性与放射敏感性调节的机制目前并不清楚,这也成为未来肿瘤治疗的研究方向。去磷酸化的丝切蛋白-1 在促进肌动蛋白细胞骨架转换期间被激活,它的表达与肿瘤细胞膜突起伪足的形成有关^[59]。去磷酸化的丝切蛋白-1 与晚期恶性肿瘤相关,而磷酸化丝切蛋白-1 的上调可抑制肿瘤进展,其中具体的调节机制还有待进一步研究。丝切蛋白-1 这两种表达形式在癌症入侵和转移过程中都发挥了非常重要的作用。因此,丝切蛋白-1 未来可用作肿瘤早期诊断、监测和决策治疗的生物标记分子。

参考文献 (References)

- [1] Gurg P, Verma R, Cook L, *et al.* Actin-depolymerizing factor cofilin-1 is necessary in maintaining mature podocyte architecture [J]. *J Biol Chem*, 2010, **285**(29): 22676-22688
- [2] Ghosh M, Song X, Mouneimne G, *et al.* Cofilin promotes actin polymerization and defines the direction of cell motility [J]. *Science*, 2004, **304**(5671): 743-746
- [3] Chen H, Bernstein BW, Bamburg JR. Regulating actin-filament dynamics *in vivo* [J]. *Trends Biochem Sci*, 2000, **25**(1): 19-23
- [4] Peng XC, Gong FM, Zhao YW, *et al.* Comparative proteomic approach identifies PKM2 and cofilin-1 as potential diagnostic, prognostic and therapeutic targets for pulmonary adenocarcinoma [J]. *PLoS One*, 2011, **6**(11): e27309
- [5] Nishimura S, Tsuda H, Kataoka F, *et al.* Overexpression of cofilin 1 can predict progression-free survival in patients with epithelial ovarian cancer receiving standard therapy [J]. *Hum Pathol*, 2011, **42**(4): 516-521
- [6] Zhang Y, Liao R, Li H, *et al.* Expression of cofilin-1 and transgelin in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Med Sci Monit*, 2015, **21**: 2659-2665
- [7] 曹建平,龙晓兰,龚勇,等. RNA 干扰 Cofilin-1 基因沉默对人

- 肝癌细胞株 Huh-7 侵袭和转移能力的影响[J]. 医学研究生学报 (Cao JP, Long XL, Gong Y, *et al.* Effects of RNA interference on cofilin-1 gene silencing on invasion and metastasis of human hepatocellular carcinoma cell line Huh-7 [J]. J Med Postgrad), 2015, **28** (5): 465-469
- [8] 刘艳,林建姣,胡红松,等. 结肠癌组织中 Cofilin-1 蛋白的表达及临床病理意义[J]. 海南医学 (Liu Y, Lin JJ, Hu HS, *et al.* Expression of cofilin-1 protein in colon cancer and its clinicopathological significance [J]. Hainan Med J), 2015, **26** (21): 3130-3132
- [9] Lu LI, Fu NI, Luo XU, *et al.* Overexpression of cofilin-1 in prostate cancer and the corresponding clinical implications [J]. Oncol Lett, 2015, **9**(6): 2757-2761
- [10] Kaji N, Muramoto A, Mizuno K. LIM kinase-mediated cofilin phosphorylation during mitosis is required for precise spindle positioning [J]. J Biol Chem, 2008, **283**(8): 4983-4992
- [11] Li GB, Cheng Q, Liu L, *et al.* Mitochondrial translocation of cofilin is required for allyl isothiocyanate-mediated cell death via ROCK1/PTEN/PI3K signaling pathway [J]. Cell Commun Signal, 2013, **11**: 50
- [12] Burkhardt JK, Carrizosa E, Shaffer MH. The actin cytoskeleton in T cell activation[J]. Annu Rev Immunol, 2008, **26**: 233-259
- [13] Ambach A, Saunus J, Konstantin M, *et al.* The serine phosphatases PP1 and PP2A associate with and activate the actin-binding protein cofilin in human T lymphocytes [J]. Eur J Immunol, 2000, **30**(12): 3422-3431
- [14] Samstag Y, Henning SW, Bader A, *et al.* Dephosphorylation of pp19: a common second signal for human T cell activation mediated through different accessory molecules [J]. Int Immunol, 1992, **4**(11): 1255-1262
- [15] Wang W, Mouneimne G, Sidani M, *et al.* The activity status of cofilin is directly related to invasion, intravasation, and metastasis of mammary tumors [J]. J Cell Biol, 2006, **173**(3): 395-404
- [16] Saito T. In vivo electroporation in the embryonic mouse central nervous system [J]. Nat Protoc, 2006, **1**(3): 1552-1558
- [17] DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, *et al.* Cancer treatment and survivorship statistics, 2014 [J]. CA Cancer J Clin, 2014, **64** (4): 252-271
- [18] 林凯旋,穆洪,孙玉琳,等. 肝细胞肝癌重要表面标志的表达和定位[J]. 医学研究生学报 (Lin KX, Mu H, Sun YL, *et al.* Expression and location of important surface markers in hepatocellular carcinoma [J]. J Med Postgrad), 2013, **26**(1): 4-8
- [19] Li R, Wang X, Zhang XH, *et al.* Ursolic acid promotes apoptosis of SGC-7901 gastric cancer cells through ROCK/PTEN mediated mitochondrial translocation of cofilin-1 [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, **15**(22): 9593-9597
- [20] Zhang HH, Wang W, Feng L, *et al.* S-nitrosylation of cofilin-1 serves as a novel pathway for VEGF-stimulated endothelial cell migration [J]. J Cell Physiol, 2015, **230**(2): 406-417
- [21] Li X, Zhang X, Li X, *et al.* Cyclosporine A protects podocytes via stabilization of cofilin-1 expression in the unphosphorylated state [J]. Exp Biol Med (Maywood), 2014, **239**(8): 922-936
- [22] Wang Y, Kuramitsu Y, Kitagawa T, *et al.* Cofilin-phosphatase slingshot-1L (SSH1L) is over-expressed in pancreatic cancer (PC) and contributes to tumor cell migration [J]. Cancer Lett, 2015, **360**(2): 171-176
- [23] Peng XC, Gong FM, Zhao YW, *et al.* Comparative proteomic approach identifies PKM2 and cofilin-1 as potential diagnostic, prognostic and therapeutic targets for pulmonary adenocarcinoma [J]. PLoS One, 2011, **6**(11), e27309
- [24] Schönhofen P, de Medeiros LM, Chatain CP, *et al.* Cofilin/actin rod formation by dysregulation of cofilin-1 activity as a central initial step in neurodegeneration [J]. Mini Rev Med Chem, 2014, **14**(5): 393-400
- [25] Castro MA, DalPizzol F, Zdanov S, *et al.* CFL1 expression levels as a prognostic and drug resistance marker in non-small-cell lung [J]. Cancer, 2010, **116**(15): 36453655
- [26] Zhou J, Wang Y, Fei J, *et al.* Expression of cofilin 1 is positively correlated with the differentiation of human epithelial ovarian cancer [J]. Oncol Lett, 2012, **4**(6): 1187-1190
- [27] Zhang Y, Wang Y, Xue J. Paclitaxel inhibits breast cancer metastasis via suppression of Aurora kinase-mediated cofilin-1 activity [J]. Exp Ther Med, 2018, **15**(2): 1269-1276
- [28] Sell S, Pierce GB. Maturation arrest of stem cell differentiation is a common pathway for the cellular origin of teratocarcinomas and epithelial cancers [J]. Lab Invest, 1994, **70**(1): 6-22
- [29] Hardavella G, George R, Sethi T. Lung cancer stem cells-characteristics, phenotype [J]. Transl Lung Cancer Res, 2016, **5**(3): 272-279
- [30] Carpenter RL, Lo HW. Hedgehog pathway and GLII isoforms in human cancer [J]. Discov Med, 2012, **13**(69): 105-113
- [31] Tahtamouni LH, Shaw AE, Hasan MH, *et al.* Non-overlapping activities of ADF and cofilin-1 during the migration of metastatic breast tumor cells [J]. BMC Cell Biol, 2013, **14**:45
- [32] Kojima M, Higuchi Y, Yokota M, *et al.* Human subperitoneal fibroblast and cancer cell interaction creates microenvironment that enhances tumor progression and metastasis [J]. PLoS One, 2014, **9**(2): e88018
- [33] Bravo-Cordero JJ, Hodgson L, Condeelis JS. Spatial regulation of tumor cell protrusions by RhoC [J]. Cell Adh Migr, 2014, **8** (3): 263-267
- [34] Martin SK, Kamelgarn M, Kyprianou N. Cytoskeleton targeting value in prostate cancer treatment [J]. Am J Clin Exp Urol, 2014, **2**(1): 15-26
- [35] Weaver AM. Cortactin in tumor invasiveness [J]. Cancer Lett, 2008, **265**(2): 157-166
- [36] Albiges-Rizo C, Destaing O, Fourcade B, *et al.* Actin machinery and mechanosensitivity in invadopodia, podosomes and focal adhesions [J]. J Cell Sci, 2009, **122**(Pt 17): 3037-3049
- [37] Madsen CD, Hooper S, Tozluoglu M, *et al.* STRIPAK components determine mode of cancer cell migration and metastasis [J]. Nat Cell Biol, 2015, **17**(1): 68-80
- [38] Gau DM, Lesnock JL, Hood BL, *et al.* BRCA1 deficiency in ovarian cancer is associated with alteration in expression of several key regulators of cell motility-A proteomics study [J]. Cell Cycle, 2015, **14**(12): 1884-1892
- [39] Xiang Y, Zheng K, Ju H, *et al.* Cofilin 1-mediated biphasic F-actin dynamics of neuronal cells affect herpes simplex virus 1 infection and replication [J]. J Virol, 2012, **86** (16): 8440-8451
- [40] Klejnot M, Gabrielsen M, Cameron J, *et al.* Analysis of the human cofilin 1 structure reveals conformational changes required for actin binding [J]. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr, 2013, **69**(Pt 9): 1780-1788
- [41] Wang D, Naydenov NG, Feygin A, *et al.* Actin-Depolymerizing Factor and Cofilin-1 Have Unique and Overlapping Functions in Regulating Intestinal Epithelial Junctions and Mucosal Inflammation [J]. Am J Pathol, 2016, **186**(4): 844-858
- [42] Bryce NS, Schvezov G, Ferguson V, *et al.* Specification of actin filament function and molecular composition by tropomyosin isoforms [J]. Mol Biol Cell, 2003, **14**(3): 1002-1016
- [43] Bao Z, Han X, Chen F, *et al.* Evidence for the involvement of cofilin in *Aspergillus fumigatus* internalization into type II alveolar epithelial cells [J]. BMC Microbiol, 2015, **15**:161
- [44] Nagai S, Moreno O, Smith CA, *et al.* Role of the cofilin activity cycle in astrocytoma migration and invasion [J]. Genes Cancer, 2011, **2**(9): 859-869
- [45] Du HQ, Chen L, Wang Y, *et al.* Increasing radiosensitivity with the downregulation of cofilin-1 in U251 human glioma cells [J]. Mol Med Rep, 2015, **11**(5): 3354-3360
- [46] Subramaniam V, Vincent IR, Jothy S. Upregulation and dephosphorylation of cofilin: modulation by CD44 variant isoform in human colon cancer cells [J]. Exp Mol Pathol, 2005, **79** (3): 187-193
- [47] 杨邦敏,姜浩,苏琦. Cofilin 与肿瘤[J]. 现代生物医学进展 (Yang BM, Jiang H, Su Q. Cofilin and tumor [J]. Prog Mod Biomed), 2012, **12**(3): 597-600

- [48] 詹建伟,姜支农,焦德敏,等. 丝切蛋白在非小细胞肺癌中的表达及其临床意义[J]. 肿瘤学杂志(Zhan JW, Jiang ZN, Jiao DM, *et al.* The expression of cofilin in non-small cell lung cancer and its clinical significance [J]. J Chin Oncol), 2014, **20**(1): 47-50
- [49] Rew DA. Cancer--a degenerative disorder? [J]. Eur J Surg Oncol, 1998, **24**(5): 362-366
- [50] Delaney G, Jacob S, Featherstone C, *et al.* The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines [J]. Cancer, 2005, **104**(6): 1129-1137
- [51] Clarke RH, Moosa S, Anzivino M, *et al.* Sustained radiosensitization of hypoxic glioma cells after oxygen pretreatment in an animal model of glioblastoma and in vitro models of tumor hypoxia [J]. PLoS One, 2014, **9**(10): e111199
- [52] Folkes LK, O'Neill P. Modification of DNA damage mechanisms by nitric oxide during ionizing radiation [J]. Free Radic Biol Med, 2013, **58**(5): 1425
- [53] Yan H, Yang K, Xiao H, *et al.* Overexpression of cofilin1 and phosphoglycerate kinase 1 in astrocytomas involved in pathogenesis of radioresistance [J]. CNS Neurosci Ther, 2012, **18**(9): 729736
- [54] Leu JD, Chiu YW, Lo CC, *et al.* Enhanced cellular radiosensitivity induced by cofilin-1 over-expression is associated with reduced DNA repair capacity [J]. Int J Radiat Biol, 2013, **89**(6): 433-444
- [55] Lohez OD, Reynaud C, Borel F, *et al.* Arrest of mammalian fibroblasts in G1 in response to actin inhibition is dependent on retinoblastoma pocket proteins but not on p53 [J]. J Cell Biol, 2003, **161**(1): 67-77
- [56] Chang CY, Leu JD, Lee YJ. The actin depolymerizing factor (ADF)/cofilin signaling pathway and DNA damage responses in cancer [J]. Int J Mol Sci, 2015, **16**(2): 4095-4120
- [57] Hotulainen P, Paunola E, Vartiainen MK, *et al.* Actin-depolymerizing factor and cofilin-1 play overlapping roles in promoting rapid F-actin depolymerization in mammalian nonmuscle cells [J]. Mol Biol Cell, 2005, **16**(2): 649-664
- [58] 王海波,钱亚云,刘延庆. Cofilin-1 在肿瘤中的表达及意义[J]. 现代肿瘤医学(Wang HB, Qian YY, Liu YQ. Expression and significance of cofilin-1 in tumor [J]. J Mod Oncol), 2016, **24**(4): 665-668
- [59] Yamaguchi H. Molecular mechanisms of invadopodium formation by cancer cells [J]. Seikagaku, 2012, **84**(1): 35-38