PAR-4选择性诱导肿瘤细胞凋亡机制的研究进展

郭雅馨 孔庆宏 王冠林*

(昆明理工大学生命科学与技术学院, 昆明 650500)

摘要 在肿瘤治疗中, 寻找选择性作用于肿瘤细胞的药物是人们所期待和向往的。前列腺凋亡反应蛋白-4(prostate apoptosis response protein-4, Par-4)作为肿瘤抑制因子, 能选择性诱导肿瘤细胞凋亡, 且在细胞质和细胞核中均可行使其功能。然而有研究发现, Par-4还可以被分泌到细胞外与细胞表面的GRP78相互作用, 引起内质网应激, 激活FADD/caspase-8/caspase-3通路导致肿瘤细胞凋亡。Par-4在行使其功能的过程中与其他的蛋白质和抗癌药物相互作用, 可以协同诱导肿瘤细胞凋亡, 为肿瘤治疗提供新的方法和思路。该文就Par-4如何在细胞内外选择性诱导肿瘤细胞凋亡及其与相关基因和其他抗肿瘤药物相互作用的调控机制进行综述。

关键词 Par-4; GRP78; G6PD; TRIM21; 芳基喹啉; 顺铂

The Progresses on the Prostate Apoptosis Response Protein-4 Inducing Apoptosis Selectively in Cancer Cells and Its Mechanism

GuoYaxin, Kong Qinghong, Wang Guanlin*

(*Faculty of Life Science and Technology, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China*)

Abstract In tumor therapy, looking for a drug that hastheselectively effect on tumor cellsis people expected. As a tumor suppressor the prostate apoptosis response protein-4 (Par-4) can selectively induce apoptosis of the tumor cells and play a role in both cytoplasm and nucleus. However, it be found that par-4 can be secreted and interact with the GRP78 onthe cell surface, causing the endoplasmic reticulum stress, which activates the FADD/caspase-8/caspase-3 pathway leading to apoptosis. Par-4 interacts with other proteins and anticancer drugs during the exercise of its function, and they can co-induce tumor cells apoptosis, which provides new methods and ideas for tumor therapy. This paper reviews the regulatory mechanisms of Par-4 on the selective induction of tumor cell apoptosis and its interaction with relevant genes and other antitumor agents.

Keywords Par-4; GRP78; G6PD; TRIM21; arylquins; cisplatin

肿瘤已经日趋成为威胁人类健康的头号杀手, 目前临床上广泛应用的肿瘤治疗药物大多数对肿瘤细胞之外的正常细胞具有强大的杀伤力, 还可引起其他不良反应。治疗肿瘤的目的是选择性地杀伤癌细胞而对正常细胞无损伤, 所以肿瘤靶向治疗是现代肿瘤治疗新的发展方向。近些年来, 前列腺凋亡反应蛋白-4(prostate apoptosis response protein-4, Par-4)备受关注。越来越多的证据表明, Par-4在杀伤肿瘤细胞方面是个有利武器, 这预示着Par-4作为一种潜在的肿瘤治疗靶点具有良好的前景。

收稿日期: 2017-08-01 接受日期: 2017-09-12

国家自然科学基金(批准号: 81260351、81360162)和云南省科学基金(批准号: 2014DA002、2015FB139)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0871-65920747, E-mail: glwang83@gmail.com

Received: August 1, 2017 Accepted: September 12, 2017

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81260351, 81360162) and the Natural Science Foundation of Yunnan Province (Grant No.2014DA002, 2015FB139)

*Corresponding author. Tel: +86-871-65920747, E-mail: glwang83@gmail.com

网络出版时间: 2017-12-04 12:01:35 URL: http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20171204.1201.010.html

1 Par-4简介

前列腺凋亡反应基因-4(prostate apoptosis response-4, *Par-4*)是促凋亡的抑癌基因, 属于PAR家族成员, 其编码产物前列腺凋亡反应蛋白-4(Par-4)可以选择性地诱导肿瘤细胞凋亡。

1.1 Par-4的结构

人*Par-4*基因位于12号染色体(12q12)长臂负链上, 其编码的蛋白质分子量为36.8 kDa,由342个氨基酸组成[1]。Par-4的N-端包含两个核苷酸定位序列(nuclear localization sequence, NLS), 分别是NLS1(20-25 aa)、NLS2(137-153 aa)(图1), 这些区域在大鼠、小鼠和人源中都是完全保守的, 它们的存在决定了Par-4必须在细胞核行使一定的功能。其中, NLS2是由两部分构成的一个序列, 它对Par-4发挥其功能至关重要, 在Par-4由细胞质进入细胞核及特异性诱导细胞凋亡的过程中是必不可少的, NLS2缺失的Par-4无法定位到细胞核, 同时也失去抑制核转录因子NF-κB(nuclear transcription factor-κB)活性的功能, 从而无法诱导肿瘤细胞凋亡。NLS1序列相对较短, NLS1的缺失对于Par-4在细胞核的定位及特异性诱导细胞凋亡都没有显著的影响, 表明尽管NLS1在进化上相对保守, 但其功能相较于NLS2并不重要, 或是已丧失其功能相关性[2]。Par-4的C-端(254-332 aa)构成卷曲结构, 使细胞对凋亡刺激更加敏感且影响Par-4在细胞内定位[3]。其包含一个亮氨酸拉链结构域(Par-4 leucine zipper domain, Par-4LZ)(290-332 aa)[4]及一个核输出序列(nuclear export signal, NES)[2]。Par-4的C-端主要介导伴侣蛋白之间的相互作用[3], 如蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)、蛋白激酶Cζ(protein kinase Cζ, PKCζ)[5]、肾母细胞瘤抑癌基因(Wilms' tumor 1, WT1)[6]、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶Akt1[7]、抗凋亡转录因子(apoptosis antagonizing transcription factor, AATF/Che-1)[8]、死亡相关蛋白激酶3(death-associated protein kinase 3, DAPK3)[9]、Amida(antibody-mediated identification of autoantigens)[10]、核凋亡因子THAP1[11]及p62[12]等。

1.2 Par-4的定位

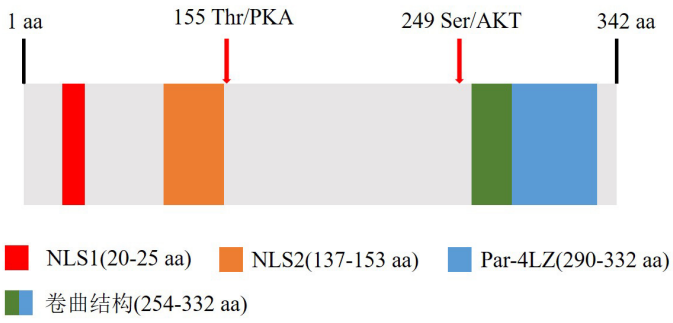
研究表明, Par-4在行使功能的过程中, 与其在细胞中的定位及是否与其他蛋白质形成复合物具有密切的关系。在细胞质中, Par-4第155位Thr被PKA磷酸化则进入细胞核, 如果Par-4第249位Ser一旦被AKT磷酸化则会滞留在细胞质中, 它是最基本的促存活开关, 将Par-4隔离在细胞质[13]。Par-4的核定位对于诱导肿瘤细胞凋亡是必需的, 并且需要NLS2的介导[14]。有研究指出, Par-4第155位的Thr残基被PKA磷酸化对于Par-4诱导细胞凋亡是关键的, PKA在肿瘤细胞中表达水平明显高于正常细胞。而正常细胞中PKA的表达水平较低, 不能磷酸化Thr。因此, Par-4不会引起正常细胞凋亡[13]。

2 Par-4诱导肿瘤细胞凋亡的机制

Par-4作为肿瘤抑制因子, 在细胞内外均可行使其功能。特别是Par-4的外源性促凋亡途径在肿瘤靶向治疗中具有很重要的应用价值[15]。

2.1 胞内Par-4诱导肿瘤细胞凋亡的机制

Par-4诱导凋亡的机制包括激活细胞内凋亡通路及抑制细胞内存活路径。Par-4在非激素依赖的肿瘤细胞中, 通过转运Fas/FasL至细胞膜, 并进一步募集Fas相关死亡结构域蛋白蛋白(Fas-associated death domain, FADD), 形成死亡介导信号复合体(death-



NLS1:核定位序列1; NLS2: 核定位序列2; Par-4LZ: 亮氨酸拉链结构域。
NLS1: nuclear localization sequence 1; NLS2: nuclear localization sequence 2; Par-4LZ: Par-4 leucine zipper domain.

图1 Par-4蛋白质结构及关键位点示意图

Fig.1 Schematic diagram of protein structure and the specific amino acid sites of Par-4

inducing signaling complex, DISC), 最终启动caspase的大量活化引起细胞凋亡[16]。因此, 对于这些肿瘤细胞, 过表达Par-4足以引起细胞凋亡。同时, Par-4转移至细胞核, 抑制NF-κB介导的细胞存活通路(图2), 这也是Par-4诱导肿瘤细胞凋亡的一个重要组成部分[16]。NF-κB可以调节一系列的前存活基因, 包括细胞保护基因(如Bcl-2家族)以及抗凋亡基因(如保护细胞免于肿瘤坏死因子介导的凋亡的XIAP)[17]。另外还发现, Par-4可以在细胞质中通过抑制非典型PKC或IKKB介导的IκB磷酸化, 从而抑制P65(RclA)的入核, 最终抑制NF-κB依赖的基因转录, 诱导肿瘤细胞凋亡[18]。

2.2 胞外Par-4诱导肿瘤细胞凋亡的机制

最近的研究发现, Par-4能够分泌到细胞外, 胞外的Par-4可与肿瘤细胞外的葡萄糖调节蛋白78(glucose-regulated protein 78, GRP78)选择性结合, 特异性诱导肿瘤细胞凋亡。研究指出, 正常细胞与肿瘤细胞分泌的Par-4能够选择性地结合到细胞表面的GRP78, 从而激活依赖于FADD/caspase-3/caspase-8的细胞凋亡通路(图2), 最终诱导肿瘤细胞凋亡[19]。相较于肿瘤细胞, 正常细胞表面的GRP78水平低于可被Par-4识别的最低水平, 所以正常细胞能够抵抗胞外Par-4引起的凋亡[20]。*Par-4*敲除的小鼠比野生型小鼠具有更高的患自发性或继发性肿瘤的风险, 有研究表明, 基础水平的Par-4能够有效调节肿瘤的生长[21]。提高细胞培养基中外源性Par-4的表达量能够诱导所培养的肿瘤细胞凋亡, 同时系统性提高小鼠体内Par-4的表达量也可以抑制小鼠体内肿瘤的生长[22]。

有研究表明, 细胞表面GRP78的表达受细胞内Par-4的调节, GRP78在胞外Par-4诱导肿瘤细胞凋亡的过程中具有重要作用, Par-4与GRP78之间相互作用会影响肿瘤细胞获得性耐药及发展[23]。另有研究指出, 一些特殊的肿瘤细胞会分泌GRP78并激活上皮细胞的存活路径抑制凋亡路径, 此外, 细胞质中的糖基化GRP78及细胞表面的GRP78具有促细胞存活及致瘤的功能[24]。总的来说, 细胞表面的GRP78在决定细胞活力方面具有重要的作用, 它所产生的结果取决于伴侣蛋白的类型与浓度、细胞类型及遗传病灶。细胞外的Par-4与细胞表面GRP78的结合证明了一个新的概念, 即某一蛋白质所产生的一部分亚型具有重要的功能, 它们以不同的方式影响着最基本的生物学过程。

3 GRP78在Par-4特异性诱导肿瘤细胞凋亡中的作用

GRP78属于热休克蛋白家族一员, 作为内质网的分子伴侣[25], GRP78主要存在于内质网, 其在原癌基因激活过程中占据重要地位。另外, GRP78还可以促进蛋白质的正确折叠, 防止非折叠蛋白的积

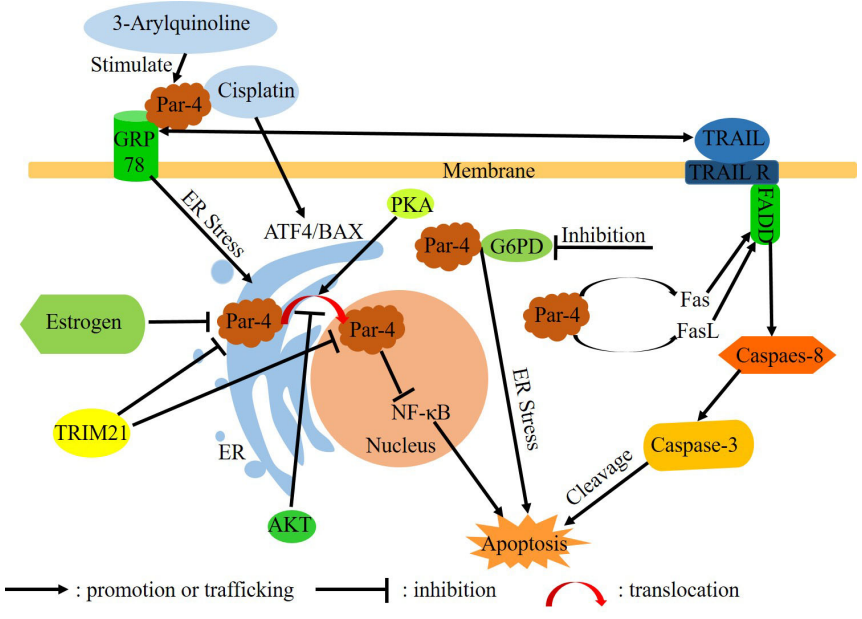


图2 肿瘤细胞中Par-4促凋亡通路

Fig.2 Signaling pathway of Par-4 inducing apoptosis in cancer cells

累, 靶向降解错误折叠蛋白质。同时, GRP78可与钙离子偶联, 并作为内质网应激信号通路的调节因子。细胞内的GRP78绝大多数存在于内质网内腔, 具有多重保护功能, 如防止蛋白质错误折叠、维护内质网Ca^{+}平衡、抑制BIK及caspase-7的活性、介导氧化应激诱发的自噬等。

GRP78在肿瘤细胞表面过表达表明其可以作为肿瘤治疗的靶点, 由Hart和El-Deiry[26]于2009年在Cell上发表的综述中指出, 体细胞中*GRP78*的正常表达对于胚胎期细胞的存活是必需的, 因此, 构建*GRP78*条件性敲除的体细胞及肿瘤细胞模型, 有利于进一步阐明*GRP78*的促凋亡功能。其实, 条件性敲除*GRP78*已经在两种类型的体细胞中得以实现, 并取得了显著效果。定向敲除小鼠前列腺上皮细胞中*GRP*78对于前列腺的生长并没有影响[27]。在前列腺癌细胞中, *GRP78*的表达量会随着雄激素的减少而上调, 使得前列腺癌复发且存活率降低[28]。在前列腺上皮细胞中的*GRP78*和肿瘤抑制基因*Pten*双等位基因敲除的小鼠模型中, 发现敲除*GRP78*能有效地抑制肿瘤细胞的发生。*GRP78*基因失活的纯合子小鼠与杂合子小鼠相比较, 前者组织学、细胞学正常, 局部出现上皮肉瘤样病变[28]。

最近的一项研究指出, 肾母细胞瘤SK-NEP-1细胞中过表达的Par-4与细胞内GRP78在内质网共定位, 诱导内质网促凋亡蛋白ATF4和Bax高表达, 引起内质网应激, 严重的、持续的内质网应激会引起细胞内功能紊乱进而诱导细胞凋亡, 从而激活内质网凋亡路径[29]。

4 Par-4表达的调控机制

由于引起肿瘤的原因错综复杂, 机体内诱导肿瘤细胞凋亡的机制也错综复杂。Par-4是肿瘤抑制因子, 与其他蛋白质和抗肿瘤药物之间也有密切的关系。以前关于Par-4的研究大多数聚焦于功能特性研究, 而对其表达调节机制的研究相对较少, 找到一种新的调节Par-4表达的机制, 在一定程度上也就意味着找到了新的治疗肿瘤的靶点。

4.1 G6PD增强Par-4促凋亡功能

6-磷酸葡萄糖脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD)和Par-4在功能上具有相抗性。G6PD对于细胞的生存至关重要, 它是戊糖磷酸途径的限速酶之一, G6PD能够确保核酸合成过程中戊糖的供应, 更重要的是维持NADP/NADPH的稳定性, 这对于细胞抵抗氧化应激是必需的[30]。与之相反, Par-4则在细胞凋亡中发挥重要作用, 尤其是选择性诱导肿瘤细胞凋亡。肿瘤细胞的一个重要特点是永生化, 大多肿瘤细胞中Par-4水平降低, 使得肿瘤细胞能够避免凋亡[31-32]。同样地, G6PD与肿瘤生长之间的直接联系也已得到验证。研究人员发现, 肿瘤中G6PD高表达是不良预后指标[33-34]。有研究指出, G6PD活性降低会抑制肿瘤生长, 将肿瘤细胞中的G6PD活性降低80%, 对于抑制肿瘤细胞增殖、迁移、入侵及明显降低肿瘤细胞集落形成是非常有效的, 同时还会增加肿瘤细胞凋亡效率[35]。在处于静息状态的细胞中, G6PD的表达量非常低, 几乎检测不到其活性, 而在处于分裂期的细胞、胚胎细胞及部分肿瘤细胞中G6PD高表达, 这些细胞的活性依赖于G6PD的表达[36-37]。此外, 抑制G6PD的活性可以激发肿瘤细胞对氧化应激的敏感性, 导致肿瘤细胞凋亡[38]。因为抑制G6PD导致肿瘤细胞抗氧化机制的损害额外增加了肿瘤细胞对化学药物的敏感性, 所以靶向抑制促存活抗凋亡因子G6PD同时靶向激活促凋亡肿瘤抑制因子Par-4对于肿瘤的治疗或许是一个新的尝试和突破[39]。将具有双重靶向的治疗方法与传统的化疗方法相结合, 比单药治疗的效果更加显著, 且这种治疗手段具有更好的靶向性, 降低化疗带来的副作用。

4.2 TRIM21调节Par-4表达

最近的研究发现, 泛素化E3连接酶家族中的一员TRIM21作为一种与Par-4相互作用的调节因子, 在用顺铂处理胰腺癌和结肠癌细胞的情况下, TRIM21能够调节Par-4的表达, 从而为胰腺癌和结肠癌的治疗提供新的靶点。此研究结果中确定了TRIM21是一个新发现的与Par-4相互作用的蛋白质, 它们之间通过TRIM21的PRY-SPRY结构域相互结合, 虽然过量表达的TRIM21不能有效地降低Par-4的表达水平, 但是在顺铂存在的情况下, TRIM21可以抑制Par-4的表达(图2)。这种抑制依赖于顺铂的剂量和蛋白酶体的降解作用, 一定范围内顺铂的剂量越高Par-4的表达水平下降越快, 且这种调节作用在细胞质和细胞核中均有发生[40]。

4.3 雌激素抑制Par-4表达

关于Par-4靶向疗法的另一个选择是与激素疗法相结合。在前列腺癌的研究中表明, Par-4仅在激

素非依赖型细胞中具有高效诱导肿瘤细胞凋亡的能力, 表明激素与Par-4之间的调控呈负相关[2,16]。另有一些研究发现, 雌激素会下调Par-4的表达[23,41], 且Par-4蛋白的一种切割形式在具有化疗耐药性的妇科肿瘤细胞中表达量大幅降低进而消失, 说明这种形式的蛋白质对于妇科肿瘤疾病克服化疗耐药性是一个潜在的位点。为了进一步探索这种调节机制, Brasseur等[42]研究发现, 雌激素对Par-4的转录具有重要影响, 雌激素通过基因组或非基因组方式调控Par-4的活性和定位, 进而调控Par-4表达的动力学。通过质谱分析发现, 在激素依赖型细胞中, 雌激素直接结合到Par-4的DNA调控元件上降低Par-4的表达量(图2)并抑制雌激素信号从而抵抗Par-4诱导的细胞凋亡。这些结果都表明, 雌激素能够调节Par-4的表达, 并且可以与Par-4选择性诱导肿瘤细胞凋亡的能力相结合, 因此, 未来Par-4可以作为靶向治疗妇科类肿瘤的另一个位点。

5 Par-4与其他抗癌药物相互作用诱导肿瘤细胞凋亡

Par-4作为肿瘤抑制因子能够有效地抑制肿瘤细胞生长并诱导其凋亡, 如果找到能够强烈刺激细胞分泌Par-4的化合物, 则对现有的化合物的再利用是一个很好的选择。

5.1 芳基喹啉类药物促进Par-4分泌

有研究报道, 3-芳基喹啉或芳基喹啉类药物能够促进正常细胞大量分泌Par-4, 其分泌量远远超过肿瘤细胞, 这些正常细胞分泌的Par-4一旦进入循环系统, 可以选择性地与在肿瘤细胞表面过表达的GRP78蛋白相结合从而驱动肿瘤细胞经由FADD/caspase-8/caspase-3通路导致细胞凋亡[43]。共聚焦显微镜下可以确定Par-4与细胞内的波形蛋白结合, 芳基喹啉类药物能够诱导波形蛋白释放Par-4, 此过程中, 波形蛋白的表达水平不受芳基喹啉类药物的影响, 因此推测可能是转录抑制因子降低了波形蛋白的表达量, 从而导致Par-4被释放并分泌到细胞外[43]。利用这些小分子药剂促进细胞大量分泌Par-4, 从而激活胞外Par-4旁分泌诱导肿瘤细胞凋亡路径, 为肿瘤治疗提供了一种新思路。

Burikhanov等[44]发现, 抗疟疾药奎宁能够有效地刺激荷瘤小鼠及临床肿瘤患者的正常细胞大量分泌Par-4, 从而激活Par-4旁分泌促凋亡通路, 抑制转移瘤的生长。奎宁诱导正常细胞大量分泌Par-4的机制依赖于肿瘤抑制因子p53及其转录靶点Rab8b, 在p53表达量低的肿瘤细胞的旁分泌凋亡途径中Par-4是不可或缺的, 并且能够通过奎宁的刺激而抑制肿瘤细胞生长。

5.2 Par-4增加肾母细胞瘤细胞对顺铂敏感性

顺铂是常用的抗癌药物, 有较强的广谱抗癌作用, 但同时也具有很高的化学耐药性。最近的一项研究利用Par-4可以增加肿瘤细胞对化学药物的敏感性从而探索Par-4过表达的情况下顺铂对肾母细胞瘤的治疗效果是否会改善。结果显示, Par-4与顺铂协同抑制肾母细胞瘤细胞SK-NEP-1的生长并高效地诱导其凋亡[29]。过表达的Par-4与顺铂结合的治疗方法其分子机制是过表达的Par-4与细胞表面的GRP78结合, 通过激活内质网凋亡通路从而诱导内质网相关凋亡蛋白的高表达, 同时增加肿瘤细胞对顺铂的敏感性, 引起肾母细胞瘤细胞凋亡, 这种联合治疗的方法也能够抑制荷瘤小鼠体内移植瘤的生长[29], 这些新结果为将来治疗肾母细胞瘤提供了新的方法和思路。

此外, 由体外实验及动物实验证明, 一些植物来源的类固醇如醉茄素A[45]、3,3-二吲哚甲烷[46]可以作为Par-4的激活剂从而导致肿瘤细胞凋亡。

6 结语

癌症是一种复杂的疾病, 需要更多的调查和研究从而探索最有效的治疗手段。在肿瘤治疗的研究过程中, 做过多种尝试, 靶向抑制细胞存活通路全长, 但是并没有突破性进展; 单一的靶向治疗并不能有效抑制肿瘤的生长和转移; 用各种药物来抑制细胞存活路径, 限制其副作用的同时也导致药效变差。因此, 找到能够调节肿瘤生存或凋亡的关键信号分子, 对于肿瘤治疗会有突破性进展。

Par-4是一个重要的肿瘤抑制因子, 在很多肿瘤细胞中的表达均有下降, 此外, Par-4能够选择性地诱导肿瘤细胞凋亡, 并使一些肿瘤细胞对化疗药物的凋亡刺激更加敏感, 证明其有巨大的抑制和治疗肿瘤的潜力。目前, 靶向疗法正在兴起, 但是临床靶向药常常涉及到耐药性, 一些靶点的治疗效果比预期的低, 因此, 更多地了解和研究关于Par-4在机体内和其他蛋白质之间的相互作用及与其他化合物相结合的治疗效果, 进而找到新的关于Par-4表达

的调节机制, 就有可能为肿瘤治疗提供新的靶点和方法。

参考文献 (References)

1 Johnstone RW, Tommerup N, Hansen C, Vissing H, Shi Y. Mapping of the human PAWR (par-4) gene to chromosome 12q21. Genomics 1998; 53(2): 241-3.

2 El-Guendy N, Zhao Y, Gurumurthy S, Burikhanov R, Rangnekar VM. Identification of a unique core domain of Par-4 sufficient for selective apoptosis induction in cancer cells. Mol Cell Biol 2003; 23(16): 5516-25.

3 Tiruttani Subhramanyam UK, Kubicek J, Eidhoff UB, Labahn J. Structural basis for the regulatory interactions of proapoptotic Par-4. Cell Death Differ 2017; 24(9): 1540-7.

4 Sells SF, Han SS, Muthukkumar S, Maddiwar N, Johnstone R, Boghaert E, *et al*. Expression and function of the leucine zipper protein Par-4 in apoptosis. Mol Cell Biol 1997; 17(7): 3823-32.

5 Diaz-Meco MT, Municio MM, Frutos S, Sanchez P, Lozano J, Sanz L, *et al*. The product of par-4, a gene induced during apoptosis, interacts selectively with the atypical isoforms of protein kinase C. Cell 1996; 86(5): 777-86.

6 Johnstone RW, See RH, Sells SF, Wang J, Muthukkumar S, Englert C, *et al*. A novel repressor, par-4, modulates transcription and growth suppression functions of the Wilms' tumor suppressor WT1. Mol Cell Biol 1996; 16(12): 6945-56.

7 Goswami A, Burikhanov R, de Thonel A, Fujita N, Goswami M, Zhao Y, *et al*. Binding and phosphorylation of par-4 by akt is essential for cancer cell survival. Mol Cell 2005; 20(1): 33-44.

8 Guo Q, Xie J. AATF inhibits aberrant production of amyloid beta peptide 1-42 by interacting directly with Par-4. J Biol Chem 2004; 279(6): 4596-603.

9 Page G, Kogel D, Rangnekar V, Scheidtmann KH. Interaction partners of Dlk/ZIP kinase: co-expression of Dlk/ZIP kinase and Par-4 results in cytoplasmic retention and apoptosis. Oncogene 1999; 18(51): 7265-73.

10 Boosen M, Vetterkind S, Koplin A, Illenberger S, Preuss U. Par-4-mediated recruitment of Amida to the actin cytoskeleton leads to the induction of apoptosis. Exp Cell Res 2005; 311(2): 177-91.

11 Roussigne M, Cayrol C, Clouaire T, Amalric F, Girard JP. THAP1 is a nuclear proapoptotic factor that links prostate-apoptosis-response-4 (Par-4) to PML nuclear bodies. Oncogene 2003; 22(16): 2432-42.

12 Chang S, Kim JH, Shin J. p62 forms a ternary complex with PKCzeta and PAR-4 and antagonizes PAR-4-induced PKCzeta inhibition. FEBS Lett 2002; 510(1/2): 57-61.

13 Gurumurthy S, Goswami A, Vasudevan KM, Rangnekar VM. Phosphorylation of Par-4 by protein kinase A is critical for apoptosis. Mol Cell Biol 2005; 25(3): 1146-61.

14 Azmi AS, Philip PA, Zafar SF, Sarkar FH, Mohammad RM: PAR-4 as a possible new target for pancreatic cancer therapy. Expert Opin Ther Targets 2010; 14(6): 611-20.

15 吴随一, 胡 波, 王梁华. Par-4特异诱导肿瘤凋亡及其机制的研究新进展. 中国生化药物杂志(Wu Suiyi, Hu Bo, Wang Lianghua. New research progresses on the prostate apoptosis response protein-4 for apoptosis induction cancer and its mechanism. Chin J Biochem Pharm) 2016; 36(4): 29-33.

16 Chakraborty M, Qiu SG, Vasudevan KM, Rangnekar VM. Par-4 drives trafficking and activation of Fas and Fasl to induce prostate cancer cell apoptosis and tumor regression. Cancer Res 2001; 61(19): 7255-63.

17 Barkett M, Gilmore TD. Control of apoptosis by Rel/NF-kappaB transcription factors. Oncogene 1999; 18(49): 6910-24.

18 Diaz-Meco MT, Lallena MJ, Monjas A, Frutos S, Moscat J. Inactivation of the inhibitory kappaB protein kinase/nuclear factor kappaB pathway by Par-4 expression potentiates tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis. J Biol Chem 1999; 274(28): 19606-12.

19 Burikhanov R, Zhao Y, Goswami A, Qiu S, Schwarze SR, Rangnekar VM. The tumor suppressor Par-4 activates an extrinsic pathway for apoptosis. Cell 2009; 138(2): 377-88.

20 Burikhanov R, Shrestha-Bhattarai T, Qiu S, Shukla N, Hebbar N, Lele SM, *et al*. Novel mechanism of apoptosis resistance in cancer mediated by extracellular PAR-4. Cancer Res 2013; 73(2): 1011-9.

21 Burikhanov R, Shrestha-Bhattarai T, Hebbar N, Qiu S, Zhao Y, Zambetti GP, *et al*. Paracrine apoptotic effect of p53 mediated by tumor suppressor Par-4. Cell Rep 2014; 6(2): 271-7.

22 Burikhanov R, Sviripa VM, Hebbar N, Zhang W, Layton WJ, Hamza A, *et al*. Arylquins target vimentin to trigger Par-4 secretion for tumor cell apoptosis. Nat Chem Biol 2014; 10(11): 924-6.

23 Brasseur K, Fabi F, Adam P, Parent S, Lessard L, Asselin E. Post-translational regulation of the cleaved fragment of Par-4 in ovarian and endometrial cancer cells. Oncotarget 2016; 7(24): 36971-87.

24 Kern J, Untergasser G, Zenzmaier C, Sarg B, Gastl G, Gunsilius E, *et al*. GRP-78 secreted by tumor cells blocks the antiangiogenic activity of bortezomib. Blood 2009; 114(18): 3960-7.

25 Fu R, Yang P, Wu HL, Li ZW, Li ZY. GRP78 secreted by colon cancer cells facilitates cell proliferation via PI3K/Akt signaling. Asian Pac J Cancer Prev 2014; 15(17): 7245-9.

26 Hart LS, El-Deiry WS. Cell death: a new Par-4 the TRAIL. Cell 2009; 138(2): 220-2.

27 Wang M, Ye R, Barron E, Baumeister P, Mao C, Luo S, *et al*. Essential role of the unfolded protein response regulator GRP78/BiP in protection from neuronal apoptosis. Cell Death Differ 2010; 17(3): 488-98.

28 Fu Y, Wey S, Wang M, Ye R, Liao CP, Roy-Burman P, *et al*. Pten null prostate tumorigenesis and AKT activation are blocked by targeted knockout of ER chaperone GRP78/BiP in prostate epithelium. Proc Natl Acad Sci USA 2008; 105(49): 19444-9.

29 Wang J, Li Y, Ma F, Zhou H, Ding R, Lu B, *et al*. Inhibitory effect of Par-4 combined with cisplatin on human Wilms' tumor cells. Tumour Biol 2017; 39(7): 1010428317716689.

30 Ho HY, Wei TT, Cheng ML, Chiu DT. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate protects cells against peroxynitrite-induced cytotoxicity: modulatory effect of cellular G6PD status. J Agric Food Chem 2006; 54(5): 1638-45.

31 Joshi J, Fernandez-Marcos PJ, Galvez A, Amanchy R, Linares JF, Duran A, *et al*. Par-4 inhibits Akt and suppresses Ras-induced lung tumorigenesis. EMBO J 2008; 27(16): 2181-93.

32 Barradas M, Monjas A, Diaz-Meco MT, Serrano M, Moscat J. The downregulation of the pro-apoptotic protein Par-4 is critical for Ras-induced survival and tumor progression. EMBO J 1999; 18(22): 6362-9.

33 Tsouko E, Khan AS, White MA, Han JJ, Shi Y, Merchant FA, *et al*. Regulation of the pentose phosphate pathway by an androgen receptor-mTOR-mediated mechanism and its role in prostate cancer cell growth. Oncogenesis 2014, 3: e103.

34 Zhao Y, Burikhanov R, Brandon J, Qiu S, Shelton BJ, Spear B, *et al*. Systemic Par-4 inhibits non-autochthonous tumor growth. Cancer Biol Ther 2011; 12(2): 152-7.

35 Li D, Zhu Y, Tang Q, Lu H, Li H, Yang Y, *et al*. A new G6PD knockdown tumor-cell line with reduced proliferation and increased susceptibility to oxidative stress. Cancer Biother Radiopharm 2009; 24(1): 81-90.

36 Love NR, Ziegler M, Chen Y, Amaya E. Carbohydrate metabolism during vertebrate appendage regeneration: what is its role? How is it regulated?: A postulation that regenerating vertebrate appendages facilitate glycolytic and pentose phosphate pathways to fuel macromolecule biosynthesis. Bioessays 2014; 36(1): 27-33.

37 Longo L, Vanegas OC, Patel M, Rosti V, Li H, Waka J, *et al*. Maternally transmitted severe glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency is an embryonic lethal. EMBO J 2002; 21(16): 4229-39.

38 Polimeni M, Voena C, Kopecka J, Riganti C, Pescarmona G, Bosia A, *et al*. Modulation of doxorubicin resistance by the glucose-6-phosphate dehydrogenase activity. Biochem J 2011; 439(1): 141-9.

39 Cernaj IE. Simultaneous dual targeting of Par-4 and G6PD: a promising new approach in cancer therapy? Quintessence of a literature review on survival requirements of tumor cells. Cancer Cell Int 2016; 16: 87.

40 Nguyen JQ, Irby RB. TRIM21 is a novel regulator of Par-4 in colon and pancreatic cancer cells. Cancer Biol Ther 2017; 18(1): 16-25.

41 Casolari DA, Pereira MC, de Bessa Garcia SA, Nagai MA. Insulin-like growth factor-1 and 17beta-estradiol down-regulate prostate apoptosis response-4 expression in MCF-7 breast cancer cells. Int J Mol Med 2011; 28(3): 337-42.

42 Brasseur K, Gevry N, Asselin E. Chemoresistance and targeted therapies in ovarian and endometrial cancers. Oncotarget 2017; 8(3): 4008-42.

43 Sviripa VM, Burikhanov R, Obiero JM, Yuan Y, Nickell JR, Dwoskin LP, *et al*. Par-4 secretion: stoichiometry of 3-arylquinoline binding to vimentin. Org Biomol Chem 2016; 14(1): 74-84.

44 Burikhanov R, Hebbar N, Noothi SK, Shukla N, Sledziona J, Araujo N, *et al*. Chloroquine-inducible Par-4 secretion is essential for tumor cell apoptosis and inhibition of metastasis. Cell Rep 2017; 18(2): 508-19.

45 Moselhy J, Suman S, Alghamdi M, Chandarasekharan B, Das TP, Houda A, *et al*. Withaferin a inhibits prostate carcinogenesis in a PTEN-deficient mouse model of prostate cancer. Neoplasia 2017; 19(6): 451-9.

46 Azmi AS, Ahmad A, Banerjee S, Rangnekar VM, Mohammad RM, Sarkar FH. Chemoprevention of pancreatic cancer: characterization of Par-4 and its modulation by 3,3' diindolylmethane (DIM). Pharm Res 2008; 25(9): 2117-24.