

特约综述



周元国研究员, 中国人民解放军陆军军医大学野战外科研究所分子生物学中心主任, 创伤、烧伤和复合伤国家重点实验室功能单元主任, 留美博士后、博士生导师, 国家及军队科技奖评审委员, 教育部学位与研究生教育发展专家委员会成员, 全军医学科学技术委员会专业委员会委员, 军队后勤科学技术评价专家库专家。担任重庆市病理生理学会副主委, 生化与分子生物学学会医学分会主任委员。作为国内知名的野战外科专家, 领导其团队着重将分子生物学理论和技术应用到创伤学研究中, 尤其专注于皮肤、颅脑等方面的损伤及修复机制和干预治疗研究, 合作主编出版了《分子创伤学》专著, 作为通讯作者已在 *J Exp Med*、*Mol Psychiatry*、*J Neurosci*、*J Pathol*、*J Cereb Blood Flow Metab* 等杂志上发表了多篇论文。

Ski在细胞增殖、转化、胶原分泌和炎性反应中的调节作用

李平 周元国*

(陆军军医大学大坪医院野战外科研究所分子生物学中心, 创伤、烧伤和复合伤国家重点实验室, 重庆 400042)

摘要 *ski*是病毒癌基因*v-ski*的细胞内同源物, 其蛋白产物Ski参与了造血细胞增殖、肌肉再生、骨和神经系统发育和突触投射以及组织创伤愈合、纤维化、肿瘤发生及增殖等多种生理病理过程。Ski作为一个多功能的转录调节因子, 参与了多种分子信号的调节。该文将对Ski在细胞增殖、转化、胶原分泌和炎性反应中的调节作用及机制进行综述。

关键词 Ski; 增殖; 细胞转化; 胶原分泌; 炎症

The Regulatory Role of Ski in Cell Proliferation, Transformation, Collagen Secretion and Inflammatory Response

Li Ping, Zhou Yuanguo*

(The Molecular Biology Center, State Key Laboratory of Trauma, Burn and Combined Injury, Research Institute of Surgery and Daping Hospital, Army Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract *ski* gene is known as the cellular homologue of the avian sarcoma viral oncogene (*v-ski*). The protein encoded by *ski* gene is a multifunction regulatory factor in many physiological and pathological processes, which has been reported to be involved in hematopoietic cell proliferation, muscle regeneration, the

国家自然科学基金(批准号: 30801195)和创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室自主研究基金(批准号: SKLZZ200805)资助的课题

*通讯作者。Tel: 023-68757471, E-mail: ygzhou@tmmu.edu.cn

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.30801195) and the Research Fund of the State Key Laboratory of Trauma, Burn and Combined Injury of China (Grant No.SKLZZ200805)

*Corresponding author. Tel: +86-23-68757471, E-mail: ygzhou@tmmu.edu.cn

网络出版时间: 2018-10-26 11:14:00

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20181026.1113.018.html>

development of bone and nervous system, synaptic projection, wound healing and fibrosis and tumor growth. These effects are related to a large number of transcription factors and transcriptional co-regulators that interact with Ski by many signaling pathways. Therefore, this article will introduce the regulatory roles and mechanisms of Ski in cell proliferation, transformation, collagen secretion and inflammatory.

Keywords Ski; proliferation; transformation; collagen secretion; inflammatory

*ski*基因首先在禽类中被发现, 其在不同物种间的组织中分布极为广泛。将*ski*基因在动物组织中的同源基因称为*c-ski*, 人体中的称为*ski*。*ski*基因位于人类染色体的1q36.3^[1], 其转录、翻译后的活性蛋白称为Ski, 由728个氨基酸组成, 分子量约为95 kDa^[2-3]。*ski*在发现之初被认为是一种癌基因^[4], 在鸡成纤维细胞的癌性转变中起促进作用, 在黑色素瘤中高表达并促进黑色素细胞癌性转变。随后, 越来越多的研究发现, Ski还参与了神经、骨骼肌等发育过程的调节^[5-8]。而且, 通过对转基因方式建立的过表达鼠的研究发现, Ski高表达可显著促进肌肉增生和肥大^[9], 相反, 敲除*ski*基因可引起胚胎鼠的颅神经上皮细胞大量凋亡, 导致神经发育缺陷, 提示Ski在肌肉和中枢发育中具有重要作用^[10]。同样, 对人类发生的1p36缺失综合征的研究发现, 缺失*ski*基因是产生该病症的重要原因之一, 其主要表现为发育缓慢、生长迟缓、小头畸形、颅面异常(前囟未闭、前额突出、内眦赘皮、眼睛深陷、面部发育不全等), 还可出现心脏畸形、心室扩张, 肌肉较少、肌张力减退等症状^[11-12], 其中大部分特征与Ski^{-/-}小鼠相似^[11], 并和过表达小鼠相反^[13]。

Ski缺失后出现发育缓慢、生长迟缓等现象, 这些现象提示, Ski在其他组织中也可能具有调节作用。由此, 近年来的研究逐渐证实, Ski参与骨骼肌、神经、肝脏等组织损伤的修复过程^[14-15]。同时, 我们前期研究也证实, Ski是一个创伤修复因子, 具有加速皮肤组织创伤愈合和减轻瘢痕的双重作用^[16]。综上所述, *ski*不仅是一个原癌基因, 更是一个多功能调节因子, 参与神经、造血、骨骼肌等发育和组织损伤修复等调节过程。

Ski之所以能参与上述多种生理、病理过程是因为其作为辅助核转录因子有着调节多信号途径的作用, 如促进核因子I(nuclear factor I, NFI)的转录, 抑制*Smad2*、*Smad3*和抑癌基因视网膜母细胞瘤基因(*retinoblastoma*, *RB*)的转录^[2,17-18]等。这些信号因子不仅可调节多个和细胞增殖、转化等有关的信号系统,

还影响细胞外基质分泌和炎症反应等。因为Ski具有这些调节作用, 使其成为组织发育、组织修复、纤维化、肿瘤发生等的重要调节靶点, 如高表达Ski在缩短创伤愈合时间的同时还可以减轻瘢痕^[16]。因此, 探明Ski的多功能调节作用和机制以及以该因子或类似因子作为调节靶点的干预研究具有重要意义。

1 Ski参与细胞增殖的调节及机制

到目前为止, 研究已发现, Ski在胰腺癌、结肠癌、黑色素瘤和白血病等多种人类恶性肿瘤中高表达^[17,19-20], 且由于Ski的显著促进肿瘤细胞增殖作用, 其高表达被认为是肿瘤恶性指标之一^[17]。除此之外, 一些研究还发现, Ski具有促进骨骼肌和肝细胞的增殖及再生的作用^[14]。我们也发现, Ski不仅以剂量依赖的方式刺激成纤维细胞增殖, Ski还是转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)双向调控原代成纤维细胞增殖的重要调节因子, 即低浓度TGF- β 1通过提高Ski的表达促进成纤维细胞增殖, 而高浓度TGF- β 1则降低Ski的表达抑制纤维细胞增殖^[21-23]。同时, 通过观察大鼠皮肤成纤维细胞放射性损伤的病理过程发现, 辐射后Ski表达下降, 细胞增殖受到抑制, 进一步反向提示Ski具有促进增殖的重要作用^[17,19-20]。因此, 上述研究都表明, Ski是一个重要的细胞增殖调节因子。

从分子机理上, 因Smad2/3是重要的调节细胞增殖有关的信号转导因子^[24], 所以, 作为Smad2/3的辅阻遏子^[25], Ski通过抑制Smad2/3发挥促进细胞增殖的作用。另外, 对细胞增殖调节而言, 除了Smad信号因子外, 已有研究表明, Ski可以通过抑制增殖相关转录调节因子如Rb、维甲酸受体(retinoic acid receptor, RAR)、维生素D3受体(vitamin D receptor, VDR)、甲基CpG结合蛋白2(methyl-CpG-binding protein 2, MeCP2)、P53、Gli3等的活性, 促进细胞的增殖^[18,26-29]。另外, Ski还可以通过增强一些促增殖相关转录调节因子如促核因子I、小眼畸形相关转录因子(microphthalmia-associated transcription

factor, MITF)、神经细胞黏附分子(neural cell adhesion molecule, NrCAM)、人GATA结合蛋白1等的活性,促进细胞增殖^[30-35]。

然而,对外周雪旺氏细胞的髓鞘形成作用的研究发现,Ski具有抑制雪旺氏细胞增殖的作用^[15]。另外,我们也发现,高表达Ski可以抑制血管平滑肌细胞的增殖^[23]。而且,近来有实验发现,在心肌成纤维细胞、瘢痕来源成纤维细胞中,Ski都发挥着抑制细胞增殖的作用^[30,35-36]。虽然,抑制增殖作用与其作为原癌基因的称谓不相符,但从细胞及分子信号调节水平分析发现,这些细胞都与纤维化疾病(胶质瘢痕、心肌纤维化、瘢痕等)相关,TGF- β 1信号途径对这些细胞增殖具有促进作用^[15,35-36]。因此,Ski作为TGF- β 1信号通路的负调节因子在这些细胞中发挥抑制增殖的作用就可以理解了。另外,近期也有研究发现,Ski具有抑制肿瘤的作用,虽然主要是抑制肿瘤的侵袭作用^[33],也有报道认为,其可抑制肿瘤的生长^[32]。在这些研究中,Ski为什么抑制肿瘤生长以及是否通过抑制肿瘤细胞增殖还需要更进一步的实验来验证。

2 Ski对细胞转化的调节及分子机制

近期,我们的研究发现,Ski高表达可显著抑制皮肤创伤后瘢痕组织中的 α -平滑肌肌动蛋白(alpha smooth muscle actin, α -SMA)阳性细胞比例,而 α -SMA为肌成纤维细胞的标志物^[37],且肌成纤维细胞在创伤愈合后期主要由成纤维细胞转化而来,这提示Ski具有抑制成纤维细胞向肌成纤维细胞转化的作用。该作用也可能是Ski抑制瘢痕形成的重要原因之一^[16]。当然,在此过程中还存在着间充质干细胞也向肌成纤维细胞转化的可能,尤其在肾脏纤维化中尽管成纤维细胞向肌成纤维细胞转化占总肌成纤维细胞形成的半数以上,但仍然有部分间充质干细胞转化为肌成纤维细胞^[38]。另外,有体外细胞研究发现,转ski基因对成纤维细胞向肌成纤维细胞转化的影响并不显著,这可能与体外环境中成纤维细胞向肌成纤维细胞的转化本身就不显著有关^[22]。

有学者在心肌纤维化的研究中发现,高表达Ski可抑制心肌细胞向肌成纤维细胞转化^[39],这个结果进一步支持Ski有抑制成纤维细胞向肌成纤维细胞转化的作用。在肾纤维化研究中,有学者证实,Ski具有抑制肾小管上皮细胞转化的作用^[40]。最近研究

发现,Ski可抑制人冠状动脉内皮细胞间质转化^[31]、肿瘤细胞的转化^[33]等,表明在其他类型细胞中,Ski也可能具有抑制细胞转化作用。

分子机制上,TGF- β 1是伤口愈合中促进成纤维细胞向肌成纤维细胞转化的关键调节因素之一,而其作用是通过其下游Smad依赖的信号途径来介导的^[31,41]。因此,抑制Smad2/3可能是Ski参与抑制成纤维细胞向肌成纤维细胞转化的信号调节途径。在非小细胞肺癌实验中已证实,Ski通过抑制TGF- β 1的Smad信号途径而抑制癌细胞的转化和细胞侵袭^[42],这为Ski通过抑制Smad2/3调节细胞转化提供了支持。此外,Wnt/ β -catenin信号系统在转化中也具有重要的调节作用,这不仅在研究较多的神经干细胞分化中发挥作用^[43],在肌成纤维细胞转化中也具有调节作用^[44],而且已有研究表明,Ski对 β -catenin通路具有调节作用^[45]。以上结果表明,Ski也可通过该信号途径来调节细胞转化。另外,学者在心肌成纤维细胞的转化研究中发现,Ski通过抑制转录因子E盒结合锌指蛋白2(zinc finger E-box binding homeobox 2, Zeb2)上调Meox2,参与抑制向肌成纤维细胞转化^[46]。肿瘤发生的研究也发现,Ski还可通过抑制Hippo和TAZ信号而抑制乳腺癌细胞转化和上皮间质转化^[39]。上述研究表明,Ski可能参与调节细胞转化的机制存在有多种可能,根据组织种类不同而有所不同。

有趣的是,与发现Ski具有抑制细胞转化不同,在骨骼肌损伤修复过程中Ski具有促进骨骼肌卫星细胞增殖并向肌肉转化的作用^[47],而且这个作用也被细胞实验所证实^[48]。此外,还有研究证实,Ski具有促进软骨细胞的转化和成熟、黄体颗粒细胞的转分化及巨噬细胞转化等作用^[49-50]。因此,从已有研究可以看出,Ski在细胞转化中的作用不是固定不变的,有抑制也有促进作用,这种作用的差异与其所作用的细胞种类、所处病理或生理过程的阶段等不同有关。

3 Ski与胶原分泌

胶原分泌是组织修复和伤口愈合所必需的一个过程,但其过度分泌却是纤维化疾病的一个重要原因。在阻塞性肾纤维化模型中胶原分泌增高而Ski表达减低,提示Ski对胶原分泌的抑制作用不足^[51]。同时,我们在动物实验中发现,高表达Ski可减轻伤口愈合后组织中的胶原含量,提示其具有抑制胶原过多

沉积的作用, 愈后组织中显著降低的*col I*、*col III*基因的表达是抑制胶原分泌的可能原因^[16,34]。继而, 体外实验发现, 转染Ski后可降低I型胶原蛋白表达和mRNA转录的水平, 从而明确了Ski抑制胶原分泌作用的机制^[22]。近年来, 还有研究发现, Ski低表达是酒精导致肝细胞胶原过度分泌的原因, 也提示Ski具有抑制胶原分泌作用^[52]。另外, Ski抑制心肌成纤维细胞的胶原分泌作用也有报道^[35]。结合Ski对心肌成纤维细胞增殖、瘢痕来源成纤维细胞等增殖都具有抑制作用^[30,35,53], 同时对其分泌胶原也有抑制作用, 表明提高Ski表达可能是防治纤维化性疾病的一个重要靶点。

分子机制上, 由于TGF- β /Smads途径具有促进胶原分泌的作用^[54-55], 而作为辅阻遏子的Ski具有明确的抑制TGF- β /Smads途径作用^[18], 因此, 抑制TGF- β /Smads途径可能是Ski参与抑制胶原分泌的调节途径。在酒精肝模型中, 有研究证实, 酒精降低Ski表达而致使TGF- β /Smads通路活性增强, 进而造成肝细胞胶原分泌过度并导致肝纤维化^[52]。在伤口愈合模型中, 转染Ski后可抑制伤口愈合后期胶原分泌而减轻瘢痕形成(也是一种纤维化疾病), 且该作用与Smad3活性受到显著抑制有关^[16]。同时, 体外实验也证实, 提高Ski可显著抑制由Smad3引起的胶原分泌^[22]。以上结果表明, 在皮肤瘢痕形成中, Ski的抑制作用可通过TGF- β /Smads途径来达到。另外, 还研究证实, Ski抑制心肌纤维化作用也是通过抑制TGF- β /Smads途径而抑制胶原分泌作用来达到的^[35]。这些研究都表明了Ski可通过抑制TGF- β /Smads而发挥抑制细胞胶原分泌的作用。

4 Ski与炎症反应

我们实验室发现, 在大鼠伤口中转入*ski*基因可减少早期伤口炎性细胞浸润, 且显著降低伤口组织中炎症因子*IL-1 α* 和*TNF- α* mRNA水平, 提示Ski参与炎症反应的调节。随后有研究表明, 抑制小分子RNA(miR-155)可促进皮肤伤口修复, 该作用与其本身作为一个炎性反应调节因子而具有促进炎症反应有关, 而miR-155具有直接下调Ski表达的作用^[46], 提示调节Ski可能是miR-155调节炎症作用的一条途径。近期, 有研究发现, miR-1908可抑制Ski表达而促进炎症因子的表达, 此时提高Ski可抑制miR-1908促进炎症因子表达的作用^[30], 这进一步表明了Ski具

有抑制炎症反应作用。

Ski的多种调节作用的分子机制与Smad依赖途径有关, Ski是否也通过抑制Smad2/3来达到抑制炎症作用? 已有文献报道, TGF- β 1具有调节炎症发生的作用, 尤其通过Smad3途径来促进炎症发生。因此, 抑制Smad2/3似乎就是Ski的抑制炎症作用的信号调节途径。但是, 我们在皮肤创伤实验中发现, Smad2/3表达及其磷酸化水平在愈合后期增高, 与Ski可降低早期炎症反应不一致。这些表明, Ski的减轻炎症反应作用至少在创伤愈合模型中还存在调节其他途径的可能。尽管已知的Ski调节的信号途径下游因子多为与细胞增殖、凋亡、肿瘤发生等有关^[2,17], 但是作为Ski调节的下游信号因子, RAR在皮肤炎症性疾病中起重要的促进作用^[56], 因此, Ski通过这条途径达到抑制炎症作用也是可能的, 只是具体是否如此还需要深入研究。

5 展望

Ski通过参与细胞增殖、转化、胶原分泌和炎症反应等调节而成为多种生理和病理过程的重要调节者, 是一个有潜力的组织修复、纤维化、肿瘤发生的调节靶点。但是, Ski是否存在其他调节作用仍有许多需要深入探索之处。如, 有实验发现, Ski具有促进肌成纤维细胞的逆分化^[51], 这为从理论上重新认识创伤修复、纤维化、肿瘤等过程和有效调节上述病理过程提供了新思路, 也为促进修复后皮肤附属结构(如毛囊、汗腺等)的重建提供新希望; 在机制上, Ski还存在除TGF- β /Smads通路以外的其他信号调节通路, 如激活MITF和NrCAM等因子, 而这两个因子在细胞迁移中具有重要作用。因此, 要阐明Ski的多重作用及机制, 我们还有一段路要走, 不过现已有的研究足以让我们期待, 这种新型的多重调节因子将尽快应用于临床治疗, 给患者带来福音。

参考文献 (References)

- 1 Rosenfeld JA, Crolla JA, Tomkins S, Bader P, Morrow B, Gorski J, *et al.* Refinement of causative genes in monosomy 1p36 through clinical and molecular cytogenetic characterization of small interstitial deletions. *Am J Med Genet A* 2010; 152A(8): 1951-9.
- 2 Liu X, Sun Y, Weinberg RA, Lodish HF. Ski/Sno and TGF-beta signaling. *Cytokine Growth Factor Rev* 2001; 12(1): 1-8.
- 3 Bonnon C, Atanasoski S. c-Ski in health and disease. *Cell Tissue Res* 2012; 347(1): 51-64.

- 4 Stavnezer E, Barkas AE, Brennan LA, Brodeur D, Li Y. Transforming Sloan-Kettering viruses generated from the cloned v-ski oncogene by *in vitro* and *in vivo* recombinations. *J Virol* 1986; 57(3): 1073-83.
- 5 Frech M, Teichler S, Feld C, Bouchard C, Berberich H, Sorg K, *et al.* MYB induces the expression of the oncogenic corepressor SKI in acute myeloid leukemia. *Oncotarget* 2018; 9(32): 22423-35.
- 6 Zhang C, Zhang Y, Zhu H, Hu J, Xie Z. MiR-34a/miR-93 target c-Ski to modulate the proliferation of rat cardiac fibroblasts and extracellular matrix deposition *in vivo* and *in vitro*. *Cell Signal* 2018; 46: 145-53.
- 7 Nakatani T, Minaki Y, Kumai M, Nitta C, Ono Y. The c-Ski family member and transcriptional regulator Cor12/Skor2 promotes early differentiation of cerebellar Purkinje cells. *Dev Biol* 2014; 388(1): 68-80.
- 8 Li J, Zhao L, He X, Yang T, Yang K. MiR-21 inhibits c-Ski signaling to promote the proliferation of rat vascular smooth muscle cells. *Cell Signal* 2014; 26(4): 724-9.
- 9 Sutrave P, Kelly AM, Hughes SH. ski can cause selective growth of skeletal muscle in transgenic mice. *Genes Dev* 1990; 4(9): 1462-72.
- 10 Berk M, Desai SY, Heyman HC, Colmenares C. Mice lacking the ski proto-oncogene have defects in neurulation, craniofacial, patterning, and skeletal muscle development. *Genes Dev* 1997; 11(16): 2029-39.
- 11 Colmenares C, Heilstedt HA, Shaffer LG, Schwartz S, Berk M, Murray JC, *et al.* Loss of the SKI proto-oncogene in individuals affected with 1p36 deletion syndrome is predicted by strain-dependent defects in Ski^{-/-} mice. *Nat Genet* 2002; 30(1): 106-9.
- 12 Zhu X, Zhang Y, Wang J, Yang JF, Yang YF, Tan ZP. 576 kb deletion in 1p36.33-p36.32 containing SKI is associated with limb malformation, congenital heart disease and epilepsy. *Gene* 2013; 528(2): 352-5.
- 13 Namciu S, Lyons GE, Micales BK, Heyman HC, Colmenares C, Stavnezer E. Enhanced expression of mouse c-ski accompanies terminal skeletal muscle differentiation *in vivo* and *in vitro*. *Dev Dyn* 1995; 204(3): 291-300.
- 14 Macias-Silva M, Li W, Leu JI, Crissey MA, Taub R. Up-regulated transcriptional repressors SnoN and Ski bind Smad proteins to antagonize transforming growth factor-beta signals during liver regeneration. *J Biol Chem* 2002; 277(32): 28483-90.
- 15 Atanasoski S, Notterpek L, Lee HY, Castagner F, Young P, Ehrenguber MU, *et al.* The protooncogene Ski controls Schwann cell proliferation and myelination. *Neuron* 2004; 43(4): 499-511.
- 16 Li P, Liu P, Xiong RP, Chen XY, Zhao Y, Lu WP, *et al.* Ski, a modulator of wound healing and scar formation in the rat skin and rabbit ear. *J Pathol* 2011; 223(5): 659-71.
- 17 Wang P, Chen Z, Meng ZQ, Fan J, Luo JM, Liang W, *et al.* Dual role of Ski in pancreatic cancer cells: tumor-promoting versus metastasis-suppressive function. *Carcinogenesis* 2009; 30(9): 1497-506.
- 18 Tecalco-Cruz AC, Rios-Lopez DG, Vazquez-Victorio G, Rosales-Alvarez RE, Macias-Silva M. Transcriptional cofactors Ski and SnoN are major regulators of the TGF-beta/Smad signaling pathway in health and disease. *Signal Transduct Target Ther* 2018; 3: 15.
- 19 Wang L, Hou Y, Sun Y, Zhao L, Tang X, Hu P, *et al.* c-Ski activates cancer-associated fibroblasts to regulate breast cancer cell invasion. *Mol Oncol* 2013; 7(6): 1116-28.
- 20 Reed JA, Lin Q, Chen D, Mian IS, Medrano EE. SKI pathways inducing progression of human melanoma. *Cancer Metastasis Rev* 2005; 24(2): 265-72.
- 21 Liu X, Li P, Liu P, Xiong R, Zhang E, Chen X, *et al.* The essential role for c-Ski in mediating TGF-beta1-induced bi-directional effects on skin fibroblast proliferation through a feedback loop. *Biochem J* 2008; 409(1): 289-97.
- 22 Liu X, Li P, Chen XY, Zhou YG. c-Ski promotes skin fibroblast proliferation but decreases type I collagen: implications for wound healing and scar formation. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35(4): 417-24.
- 23 Li J, Li P, Zhang Y, Li GB, Zhou YG, Yang K, *et al.* c-Ski inhibits the proliferation of vascular smooth muscle cells via suppressing Smad3 signaling but stimulating p38 pathway. *Cell Signal* 2013; 25(1): 159-67.
- 24 Kamato D, Burch ML, Piva TJ, Rezaei HB, Rostam MA, Xu S, *et al.* Transforming growth factor-beta signalling: role and consequences of Smad linker region phosphorylation. *Cell Signal* 2013; 25(10): 2017-24.
- 25 Luo K, Stroschein SL, Wang W, Chen D, Martens E, Zhou S, *et al.* The Ski oncoprotein interacts with the Smad proteins to repress TGFbeta signaling. *Dev Dyn* 1999; 13(17): 2196-206.
- 26 Tokitou F, Nomura T, Khan MM, Kaul SC, Wadhwa R, Yasukawa T, *et al.* Viral ski inhibits retinoblastoma protein (Rb)-mediated transcriptional repression in a dominant negative fashion. *J Biol Chem* 1999; 274(8): 4485-8.
- 27 Ritter M, Kattmann D, Teichler S, Hartmann O, Samuelsson MK, Burchert A, *et al.* Inhibition of retinoic acid receptor signaling by Ski in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2006; 20(3): 437-43.
- 28 Inoue Y, Iemura S, Natsume T, Miyazawa K, Imamura T. Suppression of p53 activity through the cooperative action of Ski and histone deacetylase SIRT1. *J Biol Chem* 2011; 286(8): 6311-20.
- 29 Dai P, Shinagawa T, Nomura T, Harada J, Kaul SC, Wadhwa R, *et al.* Ski is involved in transcriptional regulation by the repressor and full-length forms of Gli3. *Dev Dyn* 2002; 16(22): 2843-8.
- 30 Xie C, Shi K, Zhang X, Zhao J, Yu J. MiR-1908 promotes scar formation post-burn wound healing by suppressing Ski-mediated inflammation and fibroblast proliferation. *Cell Tissue Res* 2016; 366(2): 371-80.
- 31 Wang J, He W, Xu X, Guo L, Zhang Y, Han S, *et al.* The mechanism of TGF-beta/miR-155/c-Ski regulates endothelial-mesenchymal transition in human coronary artery endothelial cells. *Biosci Rep* 2017; doi: 10.1042/BSR20160603.
- 32 Rivas S, Armisen R, Rojas DA, Maldonado E, Huerta H, Tapia JC, *et al.* The Ski protein is involved in the transformation pathway of aurora kinase A. *J Cell Biochem* 2016; 117(2): 334-43.
- 33 Xie M, Wu X, Zhang J, Zhang J, Li X. Ski regulates Smads and TAZ signaling to suppress lung cancer progression. *Mol Carcinog* 2017; 56(10): 2178-89.
- 34 Peng Y, Li P, Zhao ZA, Chen L, Zhao XG, Chen X, *et al.* Comparative evaluation of the wound-healing potency of recombinant bFGF and ski gene therapy in rats. *Growth Factors*

- 2016; 34(3/4): 119-27.
- 35 Wang J, Guo L, Shen D, Xu X, Wang J, Han S, *et al.* The role of c-SKI in regulation of TGFbeta-induced human cardiac fibroblast proliferation and ECM protein expression. *J Cell Biochem* 2017; 118(7): 1911-20.
- 36 Chen Z, Li W, Ning Y, Liu T, Shao J, Wang Y. Ski diminishes TGF-beta1-induced myofibroblast phenotype via up-regulating Meox2 expression. *Exp Mol Pathol* 2014; 97(3): 542-9.
- 37 Tafllinski L, Demir E, Kauczok J, Fuchs PC, Born M, Suschek CV, *et al.* Blue light inhibits transforming growth factor-beta1-induced myofibroblast differentiation of human dermal fibroblasts. *Exp Dermatol* 2014; 23(4): 240-6.
- 38 Ballhause TM, Soldati R, Mertens PR. Sources of myofibroblasts in kidney fibrosis: all answers are correct, however to different extent! *Int Urol Nephrol* 2014; 46(3): 659-64.
- 39 Rashidian J, Le Scolan E, Ji X, Zhu Q, Mulvihill MM, Nomura D, *et al.* Ski regulates Hippo and TAZ signaling to suppress breast cancer progression. *Sci Signal* 2015; 8(363): ra14.
- 40 Yang J, Zhang X, Li Y, Liu Y. Downregulation of Smad transcriptional corepressors SnoN and Ski in the fibrotic kidney: an amplification mechanism for TGF-beta1 signaling. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(12): 3167-77.
- 41 Midgley AC, Rogers M, Hallett MB, Clayton A, Bowen T, Phillips AO, *et al.* Transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1)-stimulated fibroblast to myofibroblast differentiation is mediated by hyaluronan (HA)-facilitated epidermal growth factor receptor (EGFR) and CD44 co-localization in lipid rafts. *J Biol Chem* 2013; 288(21): 14824-38.
- 42 Yang H, Zhan L, Yang T, Wang L, Li C, Zhao J, *et al.* Ski prevents TGF-beta-induced EMT and cell invasion by repressing SMAD-dependent signaling in non-small cell lung cancer. *Oncol Rep* 2015; 34(1): 87-94.
- 43 Davidson KC, Adams AM, Goodson JM, McDonald CE, Potter JC, Berndt JD, *et al.* Wnt/beta-catenin signaling promotes differentiation, not self-renewal, of human embryonic stem cells and is repressed by Oct4. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109(12): 4485-90.
- 44 Chen JH, Chen WL, Sider KL, Yip CY, Simmons CA. beta-catenin mediates mechanically regulated, transforming growth factor-beta1-induced myofibroblast differentiation of aortic valve interstitial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31(3): 590-7.
- 45 Chen D, Xu W, Bales E, Colmenares C, Conacci-Sorrell M, Ishii S, *et al.* SKI activates Wnt/beta-catenin signaling in human melanoma. *Cancer Res* 2003; 63(20): 6626-34.
- 46 Cunnington RH, Northcott JM, Ghavami S, Filomeno KL, Jahan F, Kavosh MS, *et al.* The Ski-Zeb2-Meox2 pathway provides a novel mechanism for regulation of the cardiac myofibroblast phenotype. *J Cell Sci* 2014; 127(Pt 1): 40-9.
- 47 Zhang H, Stavnezer E. Ski regulates muscle terminal differentiation by transcriptional activation of Myog in a complex with Six1 and Eya3. *J Biol Chem* 2009; 284(5): 2867-79.
- 48 Yuzawa H, Koinuma D, Maeda S, Yamamoto K, Miyazawa K, Imamura T. Arkadia represses the expression of myoblast differentiation markers through degradation of Ski and the Ski-bound Smad complex in C2C12 myoblasts. *Bone* 2009; 44(1): 53-60.
- 49 Kim KO, Sampson ER, Maynard RD, O'Keefe RJ, Chen D, Drissi H, *et al.* Ski inhibits TGF-beta/phospho-Smad3 signaling and accelerates hypertrophic differentiation in chondrocytes. *J Cell Biochem* 2012; 113(6): 2156-66.
- 50 Kim H, Yamanouchi K, Matsuwaki T, Nishihara M. Induction of Ski protein expression upon luteinization in rat granulosa cells without a change in its mRNA expression. *J Reprod Dev* 2012; 58(2): 254-9.
- 51 Fukasawa H, Yamamoto T, Togawa A, Ohashi N, Fujigaki Y, Oda T, *et al.* Ubiquitin-dependent degradation of SnoN and Ski is increased in renal fibrosis induced by obstructive injury. *Kidney Int* 2006; 69(10): 1733-40.
- 52 Reyes-Gordillo K, Shah R, Arellanes-Robledo J, Hernandez-Nazara Z, Rincon-Sanchez AR, Inagaki Y, *et al.* Mechanisms of action of acetaldehyde in the up-regulation of the human alpha2(I) collagen gene in hepatic stellate cells: key roles of Ski, SMAD3, SMAD4, and SMAD7. *Am J Pathol* 2014; 184(5): 1458-67.
- 53 Chen Z, Li W, Ning Y, Liu T, Shao J, Wang Y. Ski diminishes TGF-beta1-induced myofibroblast phenotype via up-regulating Meox2 expression. *Exp Mol Pathol* 2014; 97(3): 542-9.
- 54 Cutroneo KR. TGF-beta-induced fibrosis and SMAD signaling: oligo decoys as natural therapeutics for inhibition of tissue fibrosis and scarring. *Wound Repair Regen* 2007; 15 Suppl 1: S54-60.
- 55 Hu HH, Chen DQ, Wang YN, Feng YL, Cao G, Vaziri ND, *et al.* New insights into TGF-beta/Smad signaling in tissue fibrosis. *Chem Biol Interact* 2018; 292: 76-83.
- 56 Gericke J, Ittensohn J, Mihaly J, Dubrac S, Ruhl R. Allergen-induced dermatitis causes alterations in cutaneous retinoid-mediated signaling in mice. *PLoS One* 2013; 8(8): e71244.