

## 斑点型锌指结构蛋白在恶性肿瘤发生发展中的作用

### The role of speckle-type POZ protein in the occurrence and development of malignant tumors

何燕 综述; 张双, 彭星辰 审阅(四川大学华西医院 肿瘤中心 生物治疗科, 四川 成都 610041)

**[摘要]** 恶性肿瘤居中国各类疾病死因之首, 发病率与病死率呈逐年上升趋势。近几年来靶向治疗已广泛应用于临床, 显示出良好的抗肿瘤效果, 新靶点的探索和鉴定在靶向药物研发过程中起着重要作用。E3 泛素连接酶斑点型锌指结构蛋白(speckle-type POZ protein, SPOP)作为治疗选择的潜在靶点, 能特异性识别底物, 使底物发生泛素化降解, 广泛参与机体内多种生理、病理过程。研究发现 SPOP 基因突变或表达水平改变, 通过调控 AR/ERG、Akt-mTORC1、Hedgehog/Gli2 等多种信号通路影响恶性肿瘤的发生发展, 并与前列腺癌、肾癌、结直肠癌等多种恶性肿瘤细胞增殖及远处转移密切相关。目前, SPOP 影响恶性肿瘤发生发展的相关研究为靶向治疗恶性肿瘤奠定了基础, 综述 SPOP 在恶性肿瘤的最新进展对抗肿瘤研究具有重要的意义。

**[关键词]** 斑点型锌指结构蛋白(SPOP); 肿瘤; 泛素; 靶向治疗

**[中图分类号]** R730.54; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2018)10-1060-04

恶性肿瘤是中国居民最主要的死因之一, 虽然诊疗技术有了巨大的进步, 但其发病率及病死率仍逐年增加。中国 2015 年就有 429.2 万例患者新诊断为恶性肿瘤, 其中 281.4 万例患者因恶性肿瘤病死<sup>[1]</sup>。因此恶性肿瘤仍是影响人民健康的重大公共卫生难题。近年来, 靶向治疗在抗肿瘤研究中取得了巨大进展, 并广泛用于临床, 为肿瘤患者带来了不同程度的生存获益。靶向药物如纳武单抗(nivolumab)、表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)、利妥昔单抗(rituximab)、血管内皮生长因子受体抑制剂(vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, VEGFRI)等等, 因其显著性的疗效及更少的毒副作用而被广泛应用于临床, 靶向治疗成为肿瘤研究的重要方向<sup>[2-5]</sup>。靶向治疗新靶点的鉴定, 是抗肿瘤个体化治疗的基石, 也是抗肿瘤新药研发等系列研究的核心。斑点型锌指结构蛋白(speckle-type POZ protein, SPOP), 作为一种 E3 泛素连接酶, 广泛作用于多种生理、病理过程<sup>[6-7]</sup>。SPOP 作为潜在的治疗靶点, 对恶性肿瘤发生发展的影响被广泛研究, 综述 SPOP 在多种恶性肿瘤中发生发展的最新研究进展具有重要的意义。

#### 1 SPOP 概况

SPOP 基因位于人染色体 17q21.33, 在肿瘤细胞中具有突变或表达下调的现象<sup>[8]</sup>。SPOP 是泛素连接酶 E3 家族成员 Cul3 与底物结合的桥梁蛋白, 因含有一个 POZ 结构域和在核内呈斑点状散在分布, 命名

为斑点型 POZ 蛋白。其相对分子质量为 42 000, 由 374 个氨基酸残基组成, 主要结构域为 N 端 MATH 结构域和 C 端 BTB。SPOP 通过 C 端的 BTB 结构域连接 Cul3, 而 N 端 MATH 结构域则与底物蛋白结合<sup>[9]</sup>。泛素-蛋白酶体途径是蛋白质翻译后调控的重要途径, 能够维持机体蛋白质的平衡, SPOP 作为 E3 泛素连接酶参与构成泛素连接酶复合物, 特异性识别底物, 使底物发生泛素化, 并最终被 26S 蛋白酶体降解, 从而参与细胞进程、信号转导和肿瘤发生<sup>[10-13]</sup>。

#### 2 SPOP 在肿瘤发生发展中的作用

##### 2.1 SPOP 与前列腺癌

SPOP 在前列腺癌中的突变率约为 10%~15%<sup>[14]</sup>。通过二代测序(next generation sequencing, NGS)检测, 肿瘤中检测到的 SPOP 基因突变位点包括 Y87C、Y87N、S119N、F102C、F125V、W131G、F133L、F133V。其中, 在前列腺癌中 MATH 区 F133 是最常见的突变位点为 SPOP 基因突变聚集在大约 200 个 bp 的区域内, 为常规 DNA 诊断提供了一个新的检测

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No. 81672386)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81672386)

**[作者简介]** 何燕(1991-), 女, 硕士生, 主要从事肿瘤放疗的基础与临床研究, E-mail: 250489229@qq.com

**[通信作者]** 彭星辰(PENG Xingchen, corresponding author), 博士, 副教授, 博士生导师, 主要从事肿瘤生物治疗的基础研究, E-mail: pxx2014@scu.edu.cn; 张双(ZHANG Shuang, co-corresponding author), 博士, 副教授, 硕士生导师, 主要从事肿瘤免疫治疗和靶向治疗的基础研究, E-mail: shuangscu@126.com

靶点<sup>[15]</sup>。DEK<sup>[16]</sup>、TRIM24<sup>[16]</sup>、NCOA3<sup>[16]</sup>、Egln2<sup>[17]</sup>、BET<sup>[18]</sup>、INF2<sup>[8]</sup>、c-MYC<sup>[19]</sup>、CDC20<sup>[20]</sup>、SRC-3<sup>[21]</sup>、AR<sup>[22]</sup>、DDIT3<sup>[23]</sup>、ERG<sup>[24]</sup>均可以作为E3泛素连接酶SPOP底物,生理状态下均可通过SPOP介导的泛素化降解而下调。在SPOP突变或表达异常,上述底物泛素化失调,不能正常降解,进而通过多信号通路对前列腺癌的发生发展产生影响<sup>[25]</sup>。

最近,报道SPOP可以抑制含溴结构域和ET域(bromodomain and extra-terminal, BET)蛋白的稳定性,SPOP突变导致了BET蛋白蓄积(包括BET蛋白家族中的BRD2、BRD3和BRD4),BET蛋白蓄积将促进前列腺癌细胞增殖和迁移,尤其是BRD4。相反,BET蛋白的稳定性降低,可降低AR/ERG信号通路活性,从而抑制前列腺癌细胞增殖、迁移<sup>[18]</sup>。此为BET抑制剂JQ1治疗SPOP突变前列腺癌患者提供了一个分子基础<sup>[26]</sup>。BRD4的稳定也可促进GTPase RAC1和胆固醇生物合成相关基因的表达以及激活Akt-mTORC1信号通路。对于BET抑制剂耐药的SPOP突变的前列腺癌患者,与Akt抑制剂结合,可以克服SPOP突变前列腺癌中BET抑制剂的耐药性。所以,在前列腺癌患者中,SPOP基因状态将成为前列腺癌是否选用BET抑制剂治疗的生物标志物<sup>[27]</sup>。

SPOP经过多种信号通路抑制前列腺癌的发生发展,其在前列腺癌的抑制作用被广泛研究,为SPOP突变前列腺癌患者的进一步诊断与治疗提供了分子基础。然而,各信号通路的交流与作用仍有待进一步验证,针对SPOP靶点的新药研发仍有待深入研究。

## 2.2 SPOP与肾透明细胞癌

肾透明细胞癌是肾癌中最常见的组织亚型,SPOP在肾透明细胞癌中是一种癌基因。研究<sup>[26]</sup>发现,SPOP在99%的肾透明细胞癌组织中过表达,在转移性肾透明细胞癌中SPOP仍然高表达,而正常肾组织表达很低。在肾透明细胞癌组织中,过表达SPOP被定位在细胞质,而正常的肾组织SPOP表达水平很低,位于细胞核<sup>[28]</sup>。过度活化的缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)转录增强了SPOP过表达,并且低氧微环境驱使过表达的SPOP在肾癌细胞质中大量累积,促进肿瘤抑制因子PTEN、ERK磷酸酶、原凋亡分子DAXX、Gli2的泛素化降解,并通过调控PTEN-Akt、DUSP7-ERK、DAXX、Hedgehog/Gli2通路最终促进肾癌形成及发展<sup>[29]</sup>。进一步研究对SPOP进行干预,结果发现SPOP基因沉默及抑制剂均能诱导肾癌细胞的凋亡,抑制肾癌细胞的增殖与迁移,SPOP作为治疗靶点为肾癌的诊疗提供了新策略<sup>[30-32]</sup>。

## 2.3 SPOP与膀胱癌

有研究<sup>[33-34]</sup>分析了膀胱癌组织和膀胱正常组织中SPOP与Ki-67蛋白表达和病理分级的关系,结果显示SPOP在膀胱癌组织的表达率低于正常膀胱组织( $P < 0.05$ ),并在体外研究得到了验证。目前,SPOP对膀胱癌的抑制机制有待深入研究。

## 2.4 SPOP与结直肠癌

SPOP在结直肠癌中的抑癌作用的上下游机制已被深入研究,为SPOP作为新的治疗靶点提供了分子基础。结直肠癌组织与正常组织相比,SPOP mRNA和蛋白质表达水平均显著下调,SPOP下调的结直肠癌患者预后更差。SPOP的下调源于167位点的甲基化,导致RXRA转录因子和SPOP启动子之间的亲和力改变<sup>[33]</sup>。SPOP的抗肿瘤作用与SPOP泛素化降解Gli2<sup>[35]</sup>、HDAC6<sup>[36]</sup>、MMP2和MMP7蛋白水平有关<sup>[37]</sup>。SPOP泛素化降解Gli2,下调Hh/Gli2通路相关的凋亡蛋白Bcl-2的表达水平,相应的Bcl-2抑制肿瘤细胞死亡的作用受到抑制。SPOP对MMP2调控的机制上,进一步研究<sup>[38]</sup>发现SPOP可以抑制PI3K和p-Akt水平,并抑制SP1磷酸化和核易位,所以SPOP抑制结直肠癌的作用是下调了MMP2的表达水平,而这种调控作用是通过SP1/PI3K/Akt信号通路实现的。

## 2.5 SPOP与胃癌

胃癌中SPOP基因的有表达缺失的现象<sup>[39]</sup>。胃癌组织中SPOP的表达水平显著低于癌旁组织( $P < 0.01$ ),SPOP的低表达与不良患者预后明显相关。胃癌细胞中SPOP可促进Gli2蛋白全长的降解,抑制Hh/Gli2信号通路的活性,促进凋亡相关因子Capase-3及PARP蛋白表达增加来抑制肿瘤<sup>[40]</sup>。

## 2.6 SPOP与肺癌

SPOP在肺癌中有表达缺失的现象,肺癌组织与正常肺组织SPOP表达水平的研究结果显示,84.1%的非小细胞肺癌组织呈低表达,52.2%的正常肺组织中呈高表达,并且低表达水平的肺癌与不良预后相关<sup>[41]</sup>。SPOP抑制肺癌的机制与SPOP介导SIRT2的泛素化降解有关,而SIRT2是一种NAD依赖的脱乙酰酶,SIRT2抑制剂具有广泛的抑制肿瘤的作用<sup>[42]</sup>。也有研究<sup>[43]</sup>发现,在肺癌细胞中SPOP基因突变发生率很少,对于SPOP在肺癌中低表达的原因及抑癌的详细机制仍有待进一步研究。

## 2.7 SPOP与乳腺癌

研究<sup>[43-44]</sup>发现,SPOP在乳腺癌中的存在杂合性缺失,但是突变率低,SPOP的表达下调仍与乳腺癌的不良预后相关。SPOP抑制黄体酮诱导的孕激素受体(progesterone receptor, PR)的转录激活以及细胞外信号调节激酶1/2(extracellular signal regulating ki-

nase 1/2, ERK1/2)的激活。除了PR<sup>[45]</sup>作为SPOP泛素化降解底物参与抑制乳腺癌的作用外, SRC-3<sup>[21]</sup>、BRMS1<sup>[46]</sup>作为SPOP泛素化的底物被泛素化降解,参与SPOP对乳腺癌的抑制作用。

## 2.8 SPOP与脑胶质瘤

基因多态性的全基因组关联分析<sup>[47]</sup>显示,在12p13.33-12.1和17q12-q21.32基因位点的突变与胶质瘤的发生密切相关,而17q12-q21.32位点恰好包含了SPOP基因。比较癌组织与癌旁组织中的表达水平发现,SPOP在癌组织呈低表达,并且SPOP过表达的肿瘤患者显示了更好的生存结局( $P>0.01$ ),体外细胞实验发现SPOP具有抑制肿瘤细胞迁移和侵袭的作用,但SPOP在胶质瘤的抑癌作用的下游机制尚不清楚<sup>[48]</sup>。

## 3 结 语

在SPOP调控肿瘤发生发展的机制探索中,目前发现DEK、TRIM24、NCOA3、Egln2、BET、INF2、c-MYC、CDC20、SRC-3、AR、DDIT3、ERG、Gli2、HDAC6、MMP2、MMP7、SIRT2、PR、SRC-3、BRMS1均可作为SPOP泛素化降解的底物,在大部分肿瘤中,通过调控这些信号通路抑制肿瘤的发生发展。然而,SPOP也促进肿瘤抑制因子PTEN、ERK磷酸酶、原凋亡分子DAXX、Gli2的泛素化降解,促进肾透明细胞癌的发生发展。SPOP目前在前列腺癌、肾透明细胞癌、结直肠癌已有较深入的研究,为调控SPOP的表达成为恶性肿瘤治疗的一个潜在靶点提供了分子基础。深入研究SPOP在恶性肿瘤中的作用及相应分子机制,可为研发靶向SPOP的小分子药物奠定基础。

## [参考文献]

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- [2] LONG G V, HASCHILD A, SANTINAMI M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma[J]. New Engl J Med, 2017, 377(19): 1813-1823. DOI: 10.1056/NEJMoa1708539.
- [3] 姜战胜,潘战宇,任秀宝. 晚期非小细胞肺癌一线靶向治疗的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2017, 24(10): 1129-1133. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2017.10.015.
- [4] HILEY C T, LE Q J, SANTIS G, et al. Challenges in molecular testing in non-small-cell lung cancer patients with advanced disease[J]. Lancet, 2016, 388(10048): 1002-1011. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)31340-x.
- [5] 黄麒麟,顾昊煜,严勇,等. 间变性淋巴瘤激酶基因阳性的晚期非小细胞肺癌脑转移的靶向治疗进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2018, 25(4): 431-436. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2018.04.019.
- [6] CLAIBORN K C, SACHDEVA M M, CANNON C E, et al. Pcif1 modulates Pdx1 protein stability and pancreatic beta cell function and survival in mice[J]. J Clin Invest, 2010, 120(10): 3713-3721. DOI: 10.1172/jci40440.
- [7] ZHANG D, WANG H, SUN M, et al. Speckle-type POZ protein, SPOP, is involved in the DNA damage response[J]. Carcinogenesis, 2014, 35(8): 1691-1697. DOI: 10.1093/carcin/bgu022.
- [8] JIN X, WANG J, GAO K, et al. Dysregulation of INF2-mediated mitochondrial fission in SPOP-mutated prostate cancer[J/OL]. Cancer, 2017, 13(4): e1006748[2018-03-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5426793/>. DOI: 10.1371/journal.pgen.1006748.
- [9] ZHUANG M, CALABRESE M F, LIU J, et al. Structures of SPOP-substrate complexes: insights into molecular architectures of BTB-Cul3 ubiquitin ligases[J]. Mol Cell, 2009, 36(1): 39-50. DOI: 10.1016/j.molcel.2009.09.022.
- [10] ZHU H, REN S, BITLER B G, et al. SPOP E3 ubiquitin ligase adaptor promotes cellular senescence by degrading the SENP7 deSUMOylase[J]. Cell Rep, 2015, 13(6): 1183-1193. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.09.083.
- [11] CHEN M H, WILSON C W, LI Y J, et al. Cilium-independent regulation of Gli protein function by Sufu in Hedgehog signaling is evolutionarily conserved[J]. Genes Dev, 2009, 23(16): 1910-1928. DOI: 10.1101/gad.1794109.
- [12] 李佳殷,林丽珠. 泛素-蛋白酶体途径在恶性肿瘤中的研究进展[J]. 光明中医, 2013, 28(1): 203-205. DOI: 10.3969/j.issn.1003-8914.2013.01.111.
- [13] ZHANG P, GAO K, JIN X, et al. Endometrial cancer-associated mutants of SPOP are defective in regulating estrogen receptor-alpha protein turnover[J/OL]. Cell Death Dis, 2015, 6: e1687[2018-03-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4385925/>. DOI: 10.1038/cddis.2015.47.
- [14] BARBIERI C E, BACA S C, LAWRENCE M S, et al. Exome sequencing identifies recurrent SPOP, FOXA1 and MED12 mutations in prostate cancer[J]. Nat Genet, 2012, 44(6): 685-689. DOI: 10.1038/ng.2279.
- [15] DEMICHELIS F, MIKHAYLENKO D S, EFREMOV G D, et al. Somatic mutation analyses in studies of the clonal evolution and diagnostic targets of prostate cancer[J]. Nat Commun, 2017, 18(3): 236-243. DOI: 10.1038/s41467-017-00046-0.
- [16] THEURILLAT J P, UDESHI N D, ERRINGTON W J, et al. Prostate cancer. Ubiquitylome analysis identifies dysregulation of effector substrates in SPOP-mutant prostate cancer[J]. Science, 2014, 346(6205): 85-89. DOI: 10.1126/science.1250255
- [17] ZHANG L, PENG S, DAI X, et al. Tumor suppressor SPOP ubiquitinates and degrades Egln2 to compromise growth of prostate cancer cells[J/OL]. Cancer Lett, 2017, 390: 11-20[2018-03-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5511705/>. DOI: 10.1016/j.canlet.2017.01.003.
- [18] CARNEY M E, BERCHUCK A, WINTERHOFF B, et al. Prostate cancer-associated SPOP mutations confer resistance to BET inhibitors through stabilization of BRD4[J]. Nat Med, 2017, 23(9): 1063-1071. DOI: 10.1038/nm.4372.
- [19] GENG C, KAOCHAR S, LI M, et al. SPOP regulates prostate epithelial cell proliferation and promotes ubiquitination and turnover of c-MYC oncoprotein[J]. Oncogene, 2017, 36(33): 4767-4777. DOI: 10.1038/nc.2017.80.

- [20] WU F, DAI X, GAN W, et al. Prostate cancer-associated mutation in SPOP impairs its ability to target Cdc20 for poly-ubiquitination and degradation[J/OL]. *Cancer Lett*, 2017, 385: 207-214[2018-03-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5148662/>. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.10.021.
- [21] LI C, AO J, FU J, et al. Tumor-suppressor role for the SPOP ubiquitin ligase in signal-dependent proteolysis of the oncogenic co-activator SRC-3/AIB1[J]. *Oncogene*, 2011, 30(42): 4350-4364. DOI: 10.1038/onc.2011.151.
- [22] GENG C, RAJAPAKSHE K, SHAH S S, et al. Androgen receptor is the key transcriptional mediator of the tumor suppressor SPOP in prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(19): 5631-5643. DOI: 10.1158/0008-5472.can-14-0476.
- [23] ZHANG P, GAO K, TANG Y, et al. Destruction of DDIT3/CHOP protein by wild-type SPOP but not prostate cancer-associated mutants[J]. *Hum Mutat*, 2014, 35(9): 1142-1151. DOI: 10.1002/humu.22614.
- [24] GAN W, DAI X, LUNARDI A, et al. SPOP promotes ubiquitination and degradation of the ERG oncoprotein to suppress prostate cancer progression[J]. *Mol Cell*, 2015, 59(6): 917-930. DOI: 10.1016/j.molcel.2015.07.026.
- [25] CHENG J, GUO J, WANG Z, et al. Functional analysis of Cullin 3 E3 ligases in tumorigenesis[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2018, 1869(1): 11-28. DOI: 10.1016/j.bbcan.2017.11.001.
- [26] DAI X, WANG Z, WEI W. SPOP-mediated degradation of BRD4 dictates cellular sensitivity to BET inhibitors[J]. *Cell Cycle*, 2017, 16(24): 2326-2329. DOI: 10.1080/15384101.2017.1388973.
- [27] ZHANG P, WANG D, ZHAO Y, et al. Intrinsic BET inhibitor resistance in SPOP-mutated prostate cancer is mediated by BET protein stabilization and AKT-mTORC1 activation[J]. *J Transl Med*, 2017, 23(9): 1055-1062. DOI: 10.1038/nm.4379.
- [28] LIU J, GHANIM M, XUE L, et al. Analysis of Drosophila segmentation network identifies a JNK pathway factor overexpressed in kidney cancer[J]. *Science*, 2009, 323(5918): 1218-1222. DOI: 10.1126/science.1157669.
- [29] LI G, CI W, KARMAKAR S, et al. SPOP promotes tumorigenesis by acting as a key regulatory hub in kidney cancer[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(4): 455-468. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.02.007.
- [30] GUO Z Q, ZHENG T, CHEN B, et al. Small-molecule targeting of E3 ligase adaptor SPOP in kidney cancer[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(3): 474-484. DOI: 10.1016/j.ccell.2016.08.003.
- [31] LIU X, SUN G, SUN X. RNA interference-mediated silencing of speckle-type POZ protein promotes apoptosis of renal cell cancer cells[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 2393-2402[2018-03-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4846068/>. DOI: 10.2147/ott.s91097.
- [32] ZHENG T, YANG C G. Targeting SPOP with small molecules provides a novel strategy for kidney cancer therapy[J]. *Sci China Life Sci*, 2017, 60(1): 91-93. DOI: 10.1007/s11427-016-0297-2.
- [33] 问晓东, 吕永安, 邵晋凯. 膀胱癌及膀胱癌细胞株中斑点型锌指结构蛋白表达研究[J]. *中国药物与临床*, 2017, 17(3): 330-333. DOI: 10.11655/zgywylc.2017.03.007.
- [34] 马俊红, 李胜文. 斑点型 POZ 蛋白对膀胱癌 T24 细胞增殖和迁移能力的影响[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2016, 16(3): 213-217.
- [35] ZHI X, TAO J, ZHANG L, et al. Silencing speckle-type POZ protein by promoter hypermethylation decreases cell apoptosis through upregulating Hedgehog signaling pathway in colorectal cancer[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(12): e2569[2018-03-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5261007/>. DOI: 10.1038/cddis.2016.435.
- [36] TAN Y, CI Y, DAI X, et al. Cullin 3SPOP ubiquitin E3 ligase promotes the poly-ubiquitination and degradation of HDAC6[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(29): 47890-47901. DOI: 10.3389/oncotarget.2017.00109.
- [37] XU J, WANG F, JIANG H, et al. Properties and clinical relevance of speckle-type POZ protein in human colorectal cancer[J]. *J Gastrointest Surg*, 2015, 19(8): 1484-1496. DOI: 10.1007/s11605-015-2767-6.
- [38] ZHANG S, XIAO J, CHAI Y, et al. Speckle-type POZ protein down-regulates matrix metalloproteinase 2 expression via Sp1/PI3K/Akt signaling pathway in colorectal cancer[J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(2): 395-402. DOI: 10.1007/s10620-017-4884-4.
- [39] KIM M S, JE E M, OH J E, et al. Mutational and expressional analyses of SPOP, a candidate tumor suppressor gene, in prostate, gastric and colorectal cancers[J]. *APMIS*, 2013, 121(7): 626-633. DOI: 10.1111/apm.12030.
- [40] ZENG C, WANG Y, LU Q, et al. SPOP suppresses tumorigenesis by regulating Hedgehog/Gli2 signaling pathway in gastric cancer[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2014, 33: 75[2018-03-23]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4172815/>. DOI: 10.1186/s13046-014-0075-8.
- [41] LI J J, ZHANG J F, YAO S M, et al. Decreased expression of speckle-type POZ protein for the prediction of poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(3): 2743-2748. DOI: 10.3892/ol.2017.6567.
- [42] LUO J, BAO Y C, JI X X, et al. SPOP promotes SIRT2 degradation and suppresses non-small cell lung cancer cell growth[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 483(2): 880-884. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.01.027.
- [43] KIM M S, KIM M S, YOO N J, et al. Somatic mutation of SPOP tumor suppressor gene is rare in breast, lung, liver cancers, and acute leukemias[J]. *APMIS*, 2014, 122(2): 164-166. DOI: 10.1111/apm.12108.
- [44] KHAN M A, ZHU L, TANIA M, et al. Relationship between SPOP mutation and breast cancer in Chinese population[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(4): 12362-12366. DOI: 10.4238/2015.October.16.2.
- [45] GAO K, JIN X, TANG Y, et al. Tumor suppressor SPOP mediates the proteasomal degradation of progesterone receptors (PRs) in breast cancer cells[J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(10): 3210-3220. PMID: 26693071.
- [46] KIM B, NAM H J, PYO K E, et al. Breast cancer metastasis suppressor 1 (BRMS1) is destabilized by the Cul3-SPOP E3 ubiquitin ligase complex[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 415(4): 720-726. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.10.154.
- [47] LIU Y, MELIN B S, RAJARAMAN P, et al. Insight in glioma susceptibility through an analysis of 6p22.3, 12p13.33-12.1, 17q22-23.2 and 18q23 SNP genotypes in familial and non-familial glioma[J]. *Hum Genet*, 2012, 131(9): 1507-1517. DOI: 10.1007/s00439-012-1187-x.
- [48] DING D, SONG T, JUN W, et al. Decreased expression of the SPOP gene is associated with poor prognosis in glioma[J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(1): 333-341. DOI: 10.3892/ijo.2014.2729.

[收稿日期] 2018-06-24

[修回日期] 2018-07-18

[本文编辑] 党瑞山