

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.07.010

酪蛋白激酶2及其抑制剂在乳腺癌发展和治疗中作用的研究进展

Research progress on the role of casein kinase 2 and its inhibitors in the progression and treatment of breast cancer

马诗雅 综述; 刘绍川, 孙倩 审阅(天津医科大学肿瘤医院 生物技术研究室, 国家恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 乳腺癌防治教育部重点实验室, 天津市肿瘤免疫与生物治疗重点实验室, 天津 300060)

[摘要] 酪蛋白激酶2(CK2)是一种高度保守的丝/苏氨酸蛋白激酶,它能够促进肿瘤细胞增殖、分化、侵袭和转移,并协助肿瘤细胞抗凋亡,亦有助于形成肿瘤免疫抑制微环境。近年来多项研究结果表明,CK2在乳腺癌细胞中呈过表达状态,是乳腺癌发生与发展过程中不可或缺的蛋白激酶。目前,CK2作为乳腺癌的新型治疗靶点,其在国内外的相关研究相对较少,但研发的各种CK2抑制剂已展现出抑制乳腺癌的巨大潜能。阐明CK2的结构和生物学功能及其在乳腺癌发展中的作用机制,以及CK2抑制剂的开发和临床应用现状,将有助于以CK2为靶点的乳腺癌靶向治疗。

[关键词] 乳腺癌;酪蛋白激酶2(CK2);靶向治疗;肿瘤微环境

[中图分类号] Q55;R737.9;R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)07-0616-06

据2020年全球癌症报告显示,乳腺癌新发病例超230万例,其发病率首次超过肺癌,跃居全球癌症发病率的第一位;乳腺癌死亡病例超68.5万例,已成为女性癌症死亡的主要原因^[1-2]。虽然目前乳腺癌在检测与治疗方面已取得进展,其病死率正逐年下降,但基于上述原因,寻找新的治疗方法仍势在必行^[3]。酪蛋白激酶2(casein kinase 2, CK2)是一种普遍存在于真核生物中的丝/苏氨酸蛋白激酶,该激酶在包括乳腺癌在内的各种类型肿瘤中表达水平和活性明显升高,在促进肿瘤细胞增殖、分化、侵袭与转移过程中发挥着重要作用^[4],抑制癌细胞中CK2表达有望成为一种新的抗肿瘤策略。到目前为止,研究者们已开发出多种针对CK2的抑制剂,它们在抑制乳腺癌细胞增殖、侵袭、转移及促进细胞凋亡等方面展现出了巨大的潜能。其中,最为典型的CK2抑制剂为silmitasertib(CX-4945),该药物的有效性和安全性已在临床试验中得到了验证,表明CX-4945极有可能成为乳腺癌靶向治疗的候选药物^[5]。虽然其他CK2抑制剂(如CIGB-300、108600等)尚未进入临床试验阶段,但这些药物在体内外实验中已展现出抑制肿瘤细胞增殖、转移等的作用^[6-9]。近年来,CK2与乳腺癌之间的相关研究逐渐增多,各类新型抑制剂不断涌现,本文就CK2的结构、生物学功能、对乳腺癌发生与发展及其对肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)调控,以及CK2抑制剂的研发现状做一综述,以为乳腺癌的靶向治疗提供新的思路。

1 CK2的结构和生物学功能

CK2是一种高度保守的丝/苏氨酸蛋白激酶,其固有存在的全酶由两个催化亚基(α 或 α')和两个相同的调节亚基(β)构成^[10]。每个亚基由单独的基因CSNK2A1(CK2 α)、CSNK2A2(CK2 α')和CSNK2B(CK2 β)编码,共存在3种组合形式:2 α 2 β 、 $\alpha\alpha'$ 2 β 及2 α' 2 β ^[11]。CK2 α 和CK2 β 既可组成四聚体复合物发挥作用,也可以独立于复合物之外,各司其职,其中 α/α' 亚基具有催化作用,而 β 亚基与酶调节活性和特异性相关^[12]。CK2的一个主要特征是可利用ATP/GTP作为磷酸基团供体去磷酸化多种蛋白质,目前已知的磷酸化底物有500多种,且新发现的底物也在不断增加^[13]。CK2可通过调控肿瘤细胞中各类关键信号通路参与其增殖、分化、凋亡等生物学过程^[14];此外,CK2也参与肿瘤细胞应激、炎症反应及免疫抑制微环境形成等过程中,对肿瘤而言是一种不可或缺的蛋白激酶^[15-16]。

2 CK2对乳腺癌发生发展及其TME的调节作用

2.1 CK2促进乳腺癌细胞增殖

CK2作为细胞中一种重要的蛋白激酶,可通过多种机制参与到乳腺癌细胞的增殖过程中。核因子-

[基金项目] 国家自然科学基金(No. 81974416);天津市医学重点学科(专科)建设项目(No. TJYXZDXK-009A)

[作者简介] 马诗雅(1997—),女,硕士生,主要从事肿瘤免疫治疗与代谢微环境研究,E-mail: 1092544070@qq.com

[通信作者] 孙倩,E-mail: sunqian923@126.com

κ B(NF- κ B)及 Wnt- β 连环蛋白信号通路可参与细胞各类生物反应的调节,其异常激活可促进肿瘤细胞增殖、侵袭及迁移。ROMIEU-MOUREZ 等^[17]研究发现,CK2 可磷酸化乳腺癌细胞内的 NF- κ B 抑制蛋白(inhibitor of NF- κ B, I κ B),增加其稳定性,进而使 NF- κ B 异常激活,肿瘤细胞增殖能力增强;使用大黄素抑制 CK2 后,则可有效降低 I κ B 激酶的组成活性,显著抑制细胞增殖。CK2 对 Wnt- β 信号通路的调控则是通过磷酸化该通路中的核淋巴细胞增强子结合因子 1 来实现的,该因子被 CK2 磷酸化后与 β 连环蛋白之间的亲和力增强,这促使细胞周期发生转变,促进细胞增殖分化^[18]。此外,KREN 等^[19]所开展的临床前实验也为 CK2 对乳腺癌细胞增殖的调控提供了有力的证据,他们发现,敲低 CK2 α /CK2 α' 基因后,小鼠体内肿瘤的质量和体积均明显下降。除上述机制以外,CK2 也可通过调控细胞周期蛋白 D1^[20]、核蛋白 ZC3H8^[21]、孕酮受体膜组分 1 (progesterone receptor membrane component 1, PGRMC1)^[22] 等实现对乳腺癌细胞增殖的调控。例如稳定表达 PGRMC1 的乳腺癌细胞,可以通过激活 PI3K-AKT 途径而不依赖传统的孕激素受体途径来实现自身的快速增殖,而 CK2 对 PGRMC1 的磷酸化则是其激活促进细胞周期进展所必须的。总之,CK2 对于调节乳腺癌细胞的增殖而言,是一种不可缺少的关键蛋白激酶。

2.2 CK2 协助乳腺癌细胞抗凋亡

众所周知,P53 作为一种典型的促凋亡蛋白,具有强大的抗肿瘤作用,而 CK2 可通过磷酸化转录因子 FoxO3a 抑制活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生的同时破坏 P53 的稳定性,从而增强肿瘤细胞的抗凋亡能力^[23]。CK2 亦可通过磷酸化 CCDC106 来实现对 P53 表达的调控。CK2 对 CCDC106 的磷酸化是该蛋白与 P53 相互作用、降解 P53 所必需的,抑制 CK2 可减少 CCDC106 对 P53 的降解作用,提高肿瘤细胞的凋亡率^[24]。CK2 对 P53 的调节也在 PARK 等^[25] 的研究中得到了验证,他们发现下调 CK2 可激活 mTOR-p70S6K 信号通路,减少组蛋白赖氨酸特异性去甲基化酶 2A(JMJD2A)和赖氨酸特异性去甲基化酶 1(LSD1)的产生,使 P53 在细胞内积聚,最终使肿瘤细胞衰老。此后,PARK 等^[26]还发现,CK2 在与细胞早衰密切相关的 ROS-P53-P21 系统中也发挥着重要的调控作用,CK2 表达下调可减少该系统中的关键因子核红细胞相关因子 2(nuclear factor-erythroid 2 related factor 2, Nrf2),降低肿瘤细胞内抗氧化物的水平,致使细胞因 ROS 积聚而发生凋亡。NF- κ B 信号通路不仅与肿瘤增殖转移密切相关,其异常激活也可增强癌细胞抗凋亡的能力。

ROMIEU-MOUREZ 等^[27]发现,减少细胞内 CK2 表达可抑制 NF- κ B 信号通路中关键蛋白 I κ B 激酶的降解,使 NF- κ B 不能被有效激活的同时提高乳腺癌细胞对 TNF- α 的敏感性,促使肿瘤细胞走向凋亡。当然,CK2 对乳腺癌细胞凋亡的调控不仅仅限于此,其还可以通过磷酸化 Fas 相关死亡结构域蛋白^[28]、调节 TME 中 SASP 因子水平^[29]等多种方式参与乳腺癌细胞抗凋亡的过程中。由此可见,在乳腺癌细胞衰老凋亡的过程中,CK2 可通过磷酸化多种关键因子发挥整体而精细的调控作用,从而达到抗凋亡的效果。

2.3 CK2 促进乳腺癌细胞发生上皮间质转化(EMT)

ROZANOV 等^[30]利用 GCM 数据库数据分析了乳腺癌在内的 14 种肿瘤后发现,CSNK2A1 是构成肿瘤细胞侵袭特征的基因之一。这预示着 CK2 α 与乳腺癌细胞的侵袭性之间存在关联。基质金属蛋白酶 9(MMP-9)是导致肿瘤细胞高侵袭性的重要物质,KIM 等^[31]研究发现,抑制 CK2 α 可减少乳腺癌细胞中 MMP-9 的表达,进而使癌细胞不易发生 EMT。Snail 蛋白、波形蛋白等 EMT 相关蛋白过表达有助于肿瘤细胞实现 EMT;DESHIERE 等^[32]的研究发现,CK2 β 表达下调可促进此类蛋白表达和维持其稳定性,使乳腺癌细胞侵袭能力增强。核 FOXC2 亦是 EMT 过程中的重要转录因子,下调 CK2 β 表达可减少 FOXC2 磷酸化,促进其核定位,不仅可通过促进 α -平滑肌肌动蛋白表达,增加乳腺癌细胞的侵袭和迁移能力,还可以减少正常乳腺细胞中 E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达,增加波形蛋白的表达,使其侵袭和迁移能力增强,细胞去极化并倾向于 EMT^[33]。此外,乳腺上皮细胞黏附性改变、侵袭等表型变化亦与酪氨酸磷酸化(pTyr)密切相关,而 FILHOL 等^[34]的研究发现,下调 MCF-10A 细胞内的 CK2 β ,有助于含 pTyr 的蛋白质在细胞内富集,使 FAK1-Src-PAX1 信号级联通路异常激活,诱导细胞扩散和黏附性增加,细胞表现出间充质形态且极性丧失。CK2 β 对乳腺癌细胞侵袭性的影响也在 DUCHEMIN-PELLETIER 等^[35]的研究中得到了验证,他们敲低正常乳腺上皮细胞 CK2 β 基因后发现,该细胞亚群的转录谱与 CHARFE-JAUFFRET 等^[36]、SARRIÓ 等^[37]、GOTZMANN 等^[38]和 JECHLINGER 等^[39]所描述的间充质谱相匹配,且细胞亚群获得了干细胞特征。由此可见,CK2 的 α 亚基表达增加、 β 亚基表达下调即两亚基的不平衡表达是诱导乳腺癌细胞获得侵袭性的关键因素之一。

2.4 CK2 促进乳腺癌转移

GIUSIANO 等^[40]研究发现,CK2 过表达与乳腺癌的转移风险呈正相关;该研究团队在分析了 905 例乳腺癌组织标本后发现,CK2 可用于筛选出具有高转

移风险的患者,并作为乳腺癌预后不良的重要指标。此后,亦有众多体内外实验证明了CK2与乳腺癌转移的正相关性。例如缺氧诱导因子1 α (HIF-1 α)参与了肿瘤的血管生成、细胞迁移、侵袭等过程,是与肿瘤发生与发展密切相关的因子之一。KIM等^[41]研究发现,在缺氧条件下抑制CK2可减少HIF-1 α 的产生,抑制肿瘤新生血管的形成,最终抑制乳腺癌细胞向其他组织的侵袭与转移。此外,EMT和干细胞的形成亦是促进乳腺癌转移的重要因素。有研究结果^[42]表明,抑制CK2表达可有效减少巨噬细胞对乳腺癌细胞的诱导作用,影响其EMT和干细胞的形成,进而减少乳腺癌的肺转移。CK2对乳腺癌转移的正性调控作用,也分别在STAO等^[6]和GOTTARDO等^[43]的研究中得到了证实,他们均发现抑制CK2活性可以减少乳腺癌细胞向小鼠肺部的定植转移,减少肺转移灶的数量和大小。以上研究为CK2对乳腺癌转移的正性调节提供了充足的证据,表明抑制CK2的表达有望减少肿瘤细胞在体内的侵袭与转移。

2.5 CK2有助于肿瘤免疫抑制微环境的形成

CK2除在调控肿瘤本身发生发展中发挥着关键作用之外,其对肿瘤免疫微环境也存在着一定的影响。免疫细胞是TME中的关键组成成分,广泛参与了抗肿瘤的免疫过程。HASHIMOTO等^[44]研究发现,抑制CK2表达可以增强免疫检查点抑制剂抗CTLA-4单抗的抑瘤效果,与单独给予小鼠抗CTLA-4治疗相比,两药联合使用时肿瘤生长几乎完全得到抑制,同时小鼠对同种肿瘤再接种具备良好的抗性,这从侧面反应出CK2可能参与了乳腺癌肿瘤免疫抑制微环境的调节。此外,PD-1/PD-L1也是重要的抑制性免疫检查点之一,且DC细胞膜上PD-L1与CD80之间的相互作用对肿瘤免疫反应的触发和维持具有重要意义^[45]。有研究结果^[46]表明,CK2可保护肿瘤细胞和DC上的PD-L1免受蛋白酶的降解,抑制CK2可通过解除DC上与PD-L1结合的CD80,增强CD80与CD28之间的结合,以及破坏PD-1和PD-L1的相互作用的两种方式激活T细胞,从而达到抑制肿瘤生长的目的。不过,目前有关CK2对乳腺癌微环境调控的报道还相对较少,该领域仍具有广阔的研究前景。相信随着研究的深入,CK2对于肿瘤免疫微环境调节的相关机制会有更全面的解析,亦可以开发出新的针对性药物来改善乳腺癌患者的预后,从而延长患者生存期。

3 CK2抑制剂及其研究现状

CK2与乳腺癌细胞的增殖与侵袭能力密切相关,作为乳腺癌免疫治疗的新靶点具有广阔的研究

价值。目前已发现多种针对CK2的抑制剂,且各类新型CK2抑制剂也在不断地研究开发中。这些抑制剂可通过与CK2竞争ATP、蛋白质底物以及改变CK2全酶结构等多种方式来抑制CK2活性。其中,最为典型的是CX-4945,它可以通过与CK2竞争ATP/GTP达到抑制CK2活性的目的。CX-4945的I期临床试验结果^[5]显示,给予乳腺癌患者CX-4945治疗后,其病情得到了不同程度的稳定。而作为该临床试验的一部分,DRYGIN等^[47]分析了乳腺癌患者血清中IL-6的水平后发现,给予CX-4945治疗的患者,血清中与病情呈负相关的IL-6水平显著下降,这也从侧面印证了CX-4945的有效性。另一种抑制剂CIGB-300属于肽竞争型抑制剂,可通过与CK2竞争蛋白质底物的方式来抑制CK2对乳腺癌细胞增殖的诱导作用,有效减少肿瘤细胞的黏附和迁移,减少其向远处组织的播散定植^[43]。此外,一些新型的CK2抑制剂也在不断地研发中。例如1-(β -D-2'-脱氧呋喃核糖基)-4,5,6,7-四溴-1H-苯并咪唑(K164, TBD)便是一类极具前途的针对CK2靶点的ATP竞争型的抗肿瘤药物,该药物可将乳腺癌细胞周期停滞于G2/S期,细胞增殖活性下降,并增加癌细胞中P53的表达水平,诱导细胞凋亡^[48]。此外,化合物1,2,4-三唑啉-5-硫酮衍生物^[49]和2,4-二氨基-6-甲基-1,3,5-三嗪-1-草酸氢盐^[9]亦可通过与CK2竞争ATP有效抑制乳腺癌细胞中CK2的活性,诱发肿瘤细胞凋亡。近年来,CHOJNACKI等^[50]合成了一系列ATP竞争型CK2抑制剂4,5,6,7-四溴-1H-苯并咪唑的N-羟丙基衍生物及其相应酯,此系列化合物具有抑制乳腺癌细胞中CK2活性及诱导细胞凋亡的特性。更有研究^[52]发现,白藜芦醇^[51]及黄酮、黄芩素和白杨素的卤化物可针对性地抑制乳腺癌细胞中CK2的活性,对癌细胞表现出特异性细胞毒作用。这些特性使上述CK2抑制剂有望成为潜在的抗乳腺癌药物并为开发乳腺癌新治疗策略奠定了良好的基础。此外,各类可抑制CK2表达的多重抑制剂和CK2抑制剂联合化疗药物也在体内外展开了相关研究。例如44e便是一种可同时抑制含溴结构域蛋白4和CK2的高效抑制剂,该化合物不仅在体外可抑制乳腺癌细胞集落的形成,促进细胞凋亡,亦可抑制乳腺癌细胞异种移植模型中肿瘤的生长^[7]。另一种抑制剂108600不仅在单独使用时,可通过改变CK α 1构象使乳腺癌细胞周期停滞;其与PTX联合应用更是可显著降低癌细胞的耐药性,使肿瘤的生长几乎完全得到抑制^[6]。CX-4945联合5-氟尿嘧啶在针对耐药性乳腺癌的体外实验中也展现出了理想的效果,该方案不仅有效降低了癌细胞的耐药性,也降低了癌细胞的增殖能力,并促进

癌细胞凋亡^[53]。不过,目前此类联合治疗方案相关实验研究及CK2抑制剂的临床研究较少,期待随着研究的不断深入,CK2抑制剂及其联合其他药物治疗乳腺癌的方案可逐渐步入临床阶段,并为广大患者带来福音。

4 结 语

CK2对乳腺癌的调控精细而复杂,在促进乳腺癌细胞增殖、侵袭和迁移的同时,又有助于乳腺癌形成免疫抑制微环境。近些年来,有关CK2在乳腺癌中作用的研究越来越全面,同时CK2抑制剂在乳腺癌治疗中的价值也在被逐步挖掘。但是就CK2这一靶点而言,其针对乳腺癌治疗的临床研究相对较少,基础研究向临床的转化仍需加强。此外,在利用CK2靶点改善乳腺癌预后方面仍有许多未知领域仍有待进一步开发,例如如何筛选出CK2抑制剂敏感患者及选择合适的联合方案值得深入探讨。同时CK2抑制剂在肿瘤免疫治疗方面亦展现出了潜在的应用价值,相信在今后的治疗中CK2抑制剂及其联合免疫检查点抑制剂如PD-1/PD-L1抑制剂等将会为更多的乳腺癌患者带来生存获益。

[参 考 文 献]

- [1] WILKINSON L, GATHANI T. Understanding breast cancer as a global health concern[J/OL]. *Br J Radiol*, 2022, 95(1130): 20211033[2023-02-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8822551/>. DOI: 10.1259/bjr.20211033.
- [2] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [3] LOIBL S, POORTMANS P, MORROW M, *et al.* Breast cancer[J]. *Lancet*, 2021, 397(10286): 1750-1769. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)32381-3.
- [4] ORTEGA C E, SEIDNER Y, DOMINGUEZ I. Mining CK2 in cancer[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e115609[2023-02-03]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25541719/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0115609.
- [5] MARSCHKE R F, BORAD M J, MCFARLAND R W, *et al.* Findings from the phase I clinical trials of CX-4945, an orally available inhibitor of CK2[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15_suppl): 3087. DOI: 10.1200/jco.2011.29.15_suppl.3087.
- [6] SATO K, PADGAONKAR A A, BAKER S J, *et al.* Simultaneous CK2/TNIK/DYRK1 inhibition by 108600 suppresses triple negative breast cancer stem cells and chemotherapy-resistant disease[J/OL]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 4671[2023-01-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8333338/>. DOI: 10.1038/s41467-021-24878-z.
- [7] ZHANG J F, TANG P, ZOU L, *et al.* Discovery of novel dual-target inhibitor of bromodomain-containing protein 4/casein kinase 2 inducing apoptosis and autophagy-associated cell death for triple-negative breast cancer therapy[J/OL]. *J Med Chem*, 2021, 64(24): 18025-18053[2023-02-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10118286/>. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c01382.
- [8] CHOJNACKI K, LINDENBLATT D, WIŃSKA P, *et al.* Synthesis, biological properties and structural study of new halogenated azolo [4, 5-b]pyridines as inhibitors of CK2 kinase[J]. *Bioorg Chem*, 2021, 106: 104502. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104502.
- [9] AYISHA BEGAM K, KANAGATHARA N, MARCHEWKA M K, *et al.* DFT, hirshfeld and molecular docking studies of a hybrid compound -2, 4-Diamino-6-methyl-1, 3, 5-triazin-1-ium hydrogen oxalate as a promising anti-breast cancer agent[J/OL]. *Heliyon*, 2022, 8(8): e10355[2023-02-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9433678/>. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e10355.
- [10] 宛晨晨, 陈元利, 樊婷婷. 蛋白激酶CK2的结构及其生理功能研究进展[J]. *生物工程学报*, 2021, 37(12): 4201-4214. DOI: 10.13345/j.cjb.200795.
- [11] TRENBLEY J H, KREN B T, AFZAL M, *et al.* Protein kinase CK2-diverse roles in cancer cell biology and therapeutic promise[J]. *Mol Cell Biochem*, 2023, 478(4): 899-926. DOI: 10.1007/s11010-022-04608-9.
- [12] BIBBY A C, LITCHFIELD D W. The multiple personalities of the regulatory subunit of protein kinase CK2: CK2 dependent and CK2 independent roles reveal a secret identity for CK2beta[J]. *Int J Biol Sci*, 2005, 1(2): 67-79. DOI: 10.7150/ijbs.1.67.
- [13] GÖTZ C, MONTENARH M. Protein kinase CK2 in development and differentiation[J]. *Biomed Rep*, 2017, 6(2): 127-133. DOI: 10.3892/br.2016.829.
- [14] BORGIO C, D'AMORE C, SARNO S, *et al.* Protein kinase CK2: a potential therapeutic target for diverse human diseases[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 183[2023-02-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8126563/>. DOI: 10.1038/s41392-021-00567-7.
- [15] HONG H X, BENVENISTE E N. The immune regulatory role of protein kinase CK2 and its implications for treatment of cancer[J]. *Biomedicines*, 2021, 9(12): 1932. DOI: 10.3390/biomedicines9121932.
- [16] GIBSON S A, BENVENISTE E N. Protein kinase CK2: an emerging regulator of immunity[J]. *Trends Immunol*, 2018, 39(2): 82-85. DOI: 10.1016/j.it.2017.12.002.
- [17] ROMIEU-MOUREZ R, LANDESMAN-BOLLAGE E, SELDIN D C, *et al.* Roles of IKK kinases and protein kinase CK2 in activation of nuclear factor-kappaB in breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(9): 3810-3818.
- [18] TAPIA J C, TORRES V A, RODRIGUEZ D A, *et al.* Casein kinase 2 (CK2) increases survivin expression via enhanced beta-catenin-T cell factor/lymphoid enhancer binding factor-dependent transcription[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(41): 15079-15084[2023-02-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1622780/>. DOI: 10.1073/pnas.0606845103.
- [19] KREN B T, UNGER G M, ABEDIN M J, *et al.* Preclinical evaluation of cyclin dependent kinase 11 and casein kinase 2 survival kinases as RNA interference targets for triple negative breast cancer therapy[J/OL]. *Breast Cancer Res*, 2015, 17: 19[2023-02-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4344788/>. DOI: 10.1186/s13058-015-0524-0.

- [20] LIU S S, ZHENG H X, JIANG H D, *et al.* Identification and characterization of a novel gene, *clorf109*, encoding a CK2 substrate that is involved in cancer cell proliferation[J/OL]. *J Biomed Sci*, 2012, 19(1): 49[2023-02-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3546425/>. DOI: 10.1186/1423-0127-19-49.
- [21] SCHMIDT J A, DANIELSON K G, DUFFNER E R, *et al.* Regulation of the oncogenic phenotype by the nuclear body protein ZC3H8[J/OL]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 759[2023-02-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6057032/>. DOI: 10.1186/s12885-018-4674-1.
- [22] ZHANG L, RUAN X, GU M, *et al.* E2+ norethisterone promotes the PI3K-AKT pathway *via* PGRMC1 to induce breast cancer cell proliferation[J]. *Climacteric*, 2022, 25(5): 467-475. DOI: 10.1080/13697137.2022.2029837.
- [23] PARK S Y, BAE Y S. Inactivation of the FoxO3a transcription factor is associated with the production of reactive oxygen species during protein kinase CK2 downregulation-mediated senescence in human colon cancer and breast cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 478(1): 18-24. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.07.106.
- [24] NING Y C, WANG C Q, LIU X, *et al.* CK2-mediated CCDC106 phosphorylation is required for p53 degradation in cancer progression[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 131[2023-02-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6423756/>. DOI: 10.1186/s13046-019-1137-8.
- [25] PARK J W, BAE Y S. Downregulation of JMJD2a and LSD1 is involved in CK2 inhibition-mediated cellular senescence through the p53-SUV39h1 pathway[J]. *BMB Rep*, 2022, 55(2): 92-97. DOI: 10.5483/bmbrep.2022.55.2.148.
- [26] JANG D E, SONG J B, PARK J W, *et al.* Protein kinase CK2 activates Nrf2 *via* autophagic degradation of Keap1 and activation of AMPK in human cancer cells[J/OL]. *BMB Rep*, 2020, 53(5): 272-277[2023-02-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262510/>. DOI: 10.5483/BMBRep.2020.53.5.044.
- [27] ROMIEU-MOUREZ R, LANDESMAN-BOLLAG E, SELDIN D C, *et al.* Protein kinase CK2 promotes aberrant activation of nuclear factor-kappaB, transformed phenotype, and survival of breast cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(22): 6770-6778.
- [28] VILMONT V, FILHOL O, HESSE A M, *et al.* Modulatory role of the anti-apoptotic protein kinase CK2 in the sub-cellular localization of Fas associated death domain protein (FADD) [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1853(11 Pt A): 2885-2896. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2015.08.001.
- [29] SONG J B, BAE Y S. CK2 down-regulation increases the expression of senescence-associated secretory phenotype factors through NF- κ B activation[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(1): 406. DOI: 10.3390/ijms22010406.
- [30] ROZANOV D V, SAVINOV A Y, WILLIAMS R, *et al.* Molecular signature of MT1-MMP: transactivation of the downstream universal gene network in cancer[J/OL]. *Cancer Res*, 2008, 68(11): 4086-4096[2023-02-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2659615/>. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6458.
- [31] KIM J M, NOH E M, SONG H K, *et al.* Silencing of casein kinase 2 inhibits PKC-induced cell invasion by targeting MMP-9 in MCF-7 cells[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(6): 8397-8402. DOI: 10.3892/mmr.2018.8885.
- [32] DESHIERE A, DUCHEMIN-PELLETIER E, SPREUX E, *et al.* Unbalanced expression of CK2 kinase subunits is sufficient to drive epithelial-to-mesenchymal transition by Snail1 induction[J]. *Oncogene*, 2013, 32(11): 1373-1383. DOI: 10.1038/onc.2012.165.
- [33] GOLDEN D, CANTLEY L G. Casein kinase 2 prevents mesenchymal transformation by maintaining Foxc2 in the cytoplasm[J]. *Oncogene*, 2015, 34(36): 4702-4712. DOI: 10.1038/onc.2014.395.
- [34] FILHOL O, HESSE A M, BOUIN A P, *et al.* CK2 β is a gatekeeper of focal adhesions regulating cell spreading[J/OL]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 900947[2023-02-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9280835/>. DOI: 10.3389/fmolb.2022.900947.
- [35] DUCHEMIN-PELLETIER E, BAULARD M, SPREUX E, *et al.* Stem cell-like properties of CK2 β -down regulated mammary cells [J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2017, 9(9): 114[2023-02-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5615329/>. DOI: 10.3390/cancers9090114.
- [36] CHARAFE-JAUFFRET E, GINESTIER C, MONVILLE F, *et al.* Gene expression profiling of breast cell lines identifies potential new basal markers[J]. *Oncogene*, 2006, 25(15): 2273-2284. DOI: 10.1038/sj.onc.1209254.
- [37] SARRIÓ D, RODRIGUEZ-PINILLA S M, HARDISSON D, *et al.* Epithelial-mesenchymal transition in breast cancer relates to the basal-like phenotype[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(4): 989-997. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-2017.
- [38] GOTZMANN J, FISCHER A M, ZOJER M, *et al.* A crucial function of PDGF in TGF- β -mediated cancer progression of hepatocytes[J]. *Oncogene*, 2006, 25(22): 3170-3185. DOI: 10.1038/sj.onc.1209083.
- [39] JECHLINGER M, SOMMER A, MORIGGL R, *et al.* Autocrine PDGFR signaling promotes mammary cancer metastasis[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(6): 1561-1570. DOI: 10.1172/JCI24652.
- [40] GIUSIANO S, COCHET C, FILHOL O, *et al.* Protein kinase CK2 α subunit over-expression correlates with metastatic risk in breast carcinomas: quantitative immunohistochemistry in tissue microarrays[J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(5): 792-801. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.11.028.
- [41] KIM J, KIM S H. Druggability of the CK2 inhibitor CX-4945 as an anticancer drug and beyond[J]. *Arch Pharm Res*, 2012, 35(8): 1293-1296. DOI: 10.1007/s12272-012-0800-9.
- [42] LIU Q, HODGE J, WANG J F, *et al.* Emodin reduces Breast Cancer Lung Metastasis by suppressing Macrophage-induced Breast Cancer Cell Epithelial-mesenchymal transition and Cancer Stem Cell formation[J/OL]. *Theranostics*, 2020, 10(18): 8365-8381[2023-02-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7381725/>. DOI: 10.7150/thno.45395.
- [43] GOTTARDO M F, CAPOBIANCO C S, SIDABRA J E, *et al.* Preclinical efficacy of CIGB-300, an anti-CK2 peptide, on breast cancer metastatic colonization[J/OL]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 14689 [2023-02-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7477577/>. DOI: 10.1038/s41598-020-71854-6.
- [44] HASHIMOTO A, GAO C, MASTIO J, *et al.* Inhibition of casein kinase 2 disrupts differentiation of myeloid cells in cancer and enhances the efficacy of immunotherapy in mice[J/OL]. *Cancer Res*, 2018, 78(19): 5644-5655[2023-02-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/>

- PMC6168407/. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-1229.
- [45] 魏枫, 任秀宝. PD-L1:CD80 顺式作用对肿瘤免疫治疗的启示[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2022, 29(12): 1130-06. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.12.010.
- [46] ZHAO X X, WEI Y K, CHU Y Y, *et al.* Phosphorylation and stabilization of PD-L1 by CK2 suppresses dendritic cell function[J]. *Cancer Res*, 2022, 82(11): 2185-2195. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-21-2300.
- [47] DRYGIN D, HO C B, OMORI M, *et al.* Protein kinase CK2 modulates IL-6 expression in inflammatory breast cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 415(1): 163-167. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.10.046.
- [48] KORONKIEWICZ M, KAZIMIERCZUK Z, ORZESZKO A. Antitumor activity of the protein kinase inhibitor 1- β -D-2'-deoxyribofuranosyl)-4, 5, 6, 7-tetrabromo-1*H*-benzimidazole in breast cancer cell lines[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 1-12. DOI: 10.1186/s12885-022-10156-8.
- [49] PITUCHA M, JANEZKO M, KLIMEK K, *et al.* 1, 2, 4-Triazolin-5-thione derivatives with anticancer activity as CK1 γ kinase inhibitors[J]. *Bioorg Chem*, 2020, 99: 103806[2023-02-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/32279038/>. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.103806.
- [50] CHOJNACKI K, WIŃSKA P, KARATSAI O, *et al.* Synthesis of novel acyl derivatives of 3-(4,5,6,7-tetrabromo-1*H*-benzimidazol-1-yl) propan-1-ols-intracellular TBBi-based CK2 inhibitors with proapoptotic properties[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6261 [2023-02-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8230474/>. DOI: 10.3390/ijms22126261.
- [51] COSTA P S D, RAMOS P S, FERREIRA C, *et al.* Pro-oxidant effect of resveratrol on human breast cancer MCF-7 cells is associated with CK2 inhibition[J]. *Nutr Cancer*, 2022, 74(6): 2142-2151. DOI: 10.1080/01635581.2021.1977834.
- [52] MARZEC E, ŚWITALSKA M, WINIEWSKA-SZAJEWSKA M, *et al.* The halogenation of natural flavonoids, baicalein and chrysin, enhances their affinity to human protein kinase CK2[J]. *IUBMB Life*, 2020, 72(6): 1250-1261. DOI: 10.1002/iub.2298.
- [53] WIŃSKA P, KARATSAI O, STANISZEWSKA M, *et al.* Synergistic interactions of 5-fluorouracil with inhibitors of protein kinase CK2 correlate with p38 MAPK activation and FAK inhibition in the triple-negative breast cancer cell line[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6234[2023-02-03]. <https://doi.org/10.3390/ijms21176234>. DOI: 10.3390/ijms21176234.

[收稿日期] 2023-02-04

[修回日期] 2023-05-09

[本文编辑] 党瑞山