

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.02.012

P66Shc 分子在肿瘤发生发展中的作用及机制研究进展

Research progress on the role and mechanism of p66Shc molecule in tumorigenesis and development

李娟 综述; 赵明慧 审阅(上海中医药大学附属市中医医院 眼科, 上海 200071)

[摘要] P66Shc 作为 ShcA 家族成员, 具有家族特有的高度保守结构域, 对细胞的增殖、分化和凋亡起重要的调控作用, 因而在肿瘤发生发展中也起着关键性作用。在不同的肿瘤细胞中, p66Shc 的表达表现出两面性: 既可促进肿瘤生长和转移, 也可以抑制肿瘤发展。异常水平表达的 p66Shc 通常与肿瘤细胞过度增殖、高转移风险和不良预后相关。P66Shc 还可通过激活氧化应激通路来调节肿瘤细胞的代谢状态, 参与协调肿瘤细胞凋亡、自噬和失巢凋亡等不同死亡方式。探究 p66Shc 在肿瘤发生发展中的作用及机制, 可为肿瘤临床治疗中有效靶点的寻找带来更多新的突破。

[关键词] p66Shc; 活性氧; 细胞凋亡; 失巢凋亡; 肿瘤

[中图分类号] R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)02-0196-05

信号衔接蛋白 ShcA 在细胞的增殖、分化和凋亡等多个重要生理过程中都发挥着独特的调控作用, 近年来引起了研究者的广泛关注^[1]。该基因家族定位于染色体 1q21, 包含 13 个外显子, 这些外显子被翻译成分子量 46 000、52 000 和 66 000 的三种蛋白质, 分别对应 p46Shc、p52Shc 和 p66Shc 三种因子。与 p52Shc 和 p46Shc 不同, p66Shc N 末端存在额外的富含脯氨酸的胶原同源结构域(CH₂), 这个结构域中包含丝氨酸磷酸化位点(Ser36), 这个位点对 p66Shc 的促氧化功能的发挥具有至关重要的作用。同时, p66Shc 在 CH₂-PTB 结构域内包含一个细胞色素 C 结合区, 能够介导其与细胞色素 C 的相互作用^[2]。

越来越多的研究表明, p66Shc 可以刺激 ROS 合成, 涉及氧化应激、衰老导致的疾病和衰老过程, 并与肿瘤细胞的增殖和转移、能量代谢以及不同死亡方式的发生密切相关。本文以肿瘤细胞 p66Shc 分子独特的表达模式为切入点, 综述其在肿瘤发生发展中的作用及机制, 以期寻找肿瘤治疗新思路提供参考。

1 肿瘤中 p66Shc 的功能具有双面性

对于不同的肿瘤细胞, p66Shc 的表达既可以表现为促进肿瘤生长和转移, 也可以表现为抑制肿瘤发展。如在前列腺癌^[3]、食管癌^[4]、甲状腺癌^[5-6]、大部分类型的乳腺癌^[7]、卵巢癌^[8]和结肠癌^[9]中, 均观察到 p66Shc 蛋白水平升高, 且与肿瘤的发展呈正相关^[4], 同时, p66Shc 可通过 p66Shc-Rac1 等途径参与氧化应激信号级联反应, 引起 ROS 水平升高和肿瘤细胞增殖, 其致瘤性和转移性更强^[10-12]。

P66Shc 蛋白并非在所有的肿瘤中均表现为表达

水平的升高。如在慢性淋巴细胞白血病 B 细胞中 p66Shc 表达水平降低, ROS 诱导的凋亡信号传导不足, 造成单克隆 CD5⁺B 细胞在外周血、骨髓和外周淋巴器官中逐渐积累^[13]。在恶性肺肿瘤中, p66Shc 表现为抗转移作用, p66Shc 的 mRNA 和蛋白表达水平降低, 同时伴随着肿瘤细胞转移的增强, 预示着疾病的生存率降低^[14-15]。

2 P66Shc 参与肿瘤发生发展的机制

2.1 P66Shc 通过生长因子受体信号通路介导肿瘤细胞增殖

恶性增殖、迁移和黏附是恶性肿瘤细胞的主要特征, 其增殖和迁移能力主要依靠生长因子和黏附蛋白的信号传导实现。研究^[16]表明, p66Shc 接受生长因子刺激后, 在酪氨酸受体激酶作用下发生酪氨酸磷酸化后结合 Grb2, 介导细胞增殖, 同时在细胞的迁移和黏附中发挥重要作用。同时, p66Shc 在致癌细胞和干细胞自我更新中起着潜在的作用, 细胞中异常水平的 p66Shc 表达通常与细胞增殖、高转移风险和不良预后相关^[17-18]。

2.2 P66Shc 参与 PI3K-Akt 信号通路促进肿瘤进展

既往研究^[9]发现, p66Shc 与 PI3K-Akt 信号通路密切相关, p66Shc 可能通过 PI3K-Akt/Mdm-2/p53 通路参与肿瘤细胞的增殖和凋亡过程。PI3K-Akt 信号通路通过 Ras 和催化亚单位 p110 直接结合, PI3K 被激活, 活化后的 PI3K 首先在细胞膜上产生第二信使

[基金项目] 上海中医药大学科技发展项目(No.23KFL094)

[作者简介] 李娟(1989—), 女, 硕士, 主要从事 p66Shc 分子与肿瘤代谢关系的研究。E-mail: lijuandahua@163.com

[通信作者] 赵明慧, E-mail: zhao_m_h@163.com

PIP3, 然后 PIP3 与细胞内的下游信号蛋白 Akt 和磷酸化依赖型蛋白激酶 1 (phosphorylation dependent protein kinase 1, PDK1) 结合, 随后 Akt 蛋白的 S308 发生磷酸化, 最终引起 Akt 的活化, 活化的 Akt 可以通过磷酸化作用激活或抑制其下游靶蛋白 Bcl-2/Bcl-XL 相关死亡启动子 (Bcl-2/Bcl-XL-associated death promoter, Bad)、caspase-9 等效应蛋白, 进而发挥调节细胞生理过程的作用^[19]。Akt 也能通过直接磷酸化促凋亡蛋白 Bad 来影响细胞的生存。有研究结果^[20-21]提示, Akt 通路通过 Mdm-2/p53 功能通路参与细胞周期的调节, 可以上调促凋亡蛋白 BAX 的表达, 同时下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达, 加速恶性肿瘤细胞的凋亡。Mdm-2 的异常表达与肿瘤的侵袭、转移、分化有密切关系。

2.3 P66Shc 通过激活 Ras 有丝分裂信号通路调控肿瘤转移

大鼠肉瘤 (rat sarcoma, Ras) 基因是人类癌症中最常出现突变的致癌基因, 而 p66Shc 参与激活 Ras 有丝分裂信号通路, 在促进细胞生存、增殖和细胞因子释放方面具有重要作用。在正常细胞中, Ras 蛋白可在胞内信号传递的过程中起连接作用, 它能够将生长因子和细胞膜受体结合, 从而调控细胞的生长和迁移^[22-23]。Ras 相关的 C3 肉毒素底物 1 (Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, Rac1) 是 Ras 超家族中 Ras 同系物 (Ras homolog, Rho) 亚家族的核心成员, 在多种肿瘤细胞的异常增殖中发挥着重要的作用。肿瘤细胞迁移经历以下步骤: 头部细胞丝状伪足的形成和延伸, 细胞形成片状伪足, 建立新的黏附点提供细胞向前运动所需的黏附力, 最后胞体收缩, 细胞尾部退缩, 完成一个细胞运动周期。肿瘤细胞通过不停地重复这些步骤, 从而不断迁移^[24-25]。Rac1 是这一系列过程中的关键调控因子, 主要参与对细胞骨架重组和细胞黏附基质的调控^[26]。既往研究^[7, 27]发现, 在食管癌、乳腺癌和前列腺癌中, p66Shc 通过与盐过度敏感 (salt overly sensitive, SOS) 通路相关基因 1 (SOS1) 蛋白相互作用激活 Rac1, 促进片状伪足形成。使用 p66Shc cDNA 转染细胞后片状伪足增加 50%, 表明 p66Shc 蛋白促进了片状伪足的形成, 可能会导致肿瘤细胞转移活性的增加。

2.4 P66Shc 通过诱导 ROS 产生及氧化应激损伤调控细胞凋亡

P66Shc 可以根据细胞所处的环境和基因状态的不同对细胞凋亡发挥不同的作用。研究^[6]发现, H₂O₂ 刺激小鼠淋巴细胞, T 细胞和胸腺细胞后, 细胞内 p66Shc 表达增加, 导致细胞凋亡。P66Shc^{-/-} 细胞在 H₂O₂ 的刺激下, 凋亡反应不再出现。在人肺癌细胞

系 A549 中, p66Shc 蛋白水平的下降增加了细胞对凋亡的抵抗作用^[28]。同时 p66Shc 可能也具有抗凋亡的作用。在人乳腺癌细胞和干细胞模型中发现低氧条件会激活 p66Shc, 进而诱导 Notch-3 基因的表达, Notch-3 基因会诱导低氧抗性表型碳酸酐酶 IX 的表达, 有利于干细胞在缺氧条件下进行自我更新, 保护缺氧条件下的干细胞^[29]。

许多肿瘤促进事件, 包括缺氧增加、线粒体活性的改变、致癌基因的激活等, 都可促进 ROS 的产生。在常氧条件下, 恶性肿瘤细胞和多能干细胞线粒体 ATP 生成减少, 减少线粒体膜通透性, 增强细胞对内在凋亡的抵抗力。在高度增殖的细胞中, 氧化应激增加会导致 p66Shc 表达水平增高, 从而可能参与癌变过程。目前认为 p66Shc 可以根据特定的生物能量环境改变能量平衡, 维持适当的 ATP 水平。P66Shc 可抑制合成代谢, 诱导肿瘤细胞代谢朝着葡萄糖分解代谢和氧化呼吸方向改变。P66Shc 在应激诱导的细胞凋亡和 ROS 诱导的 ROS 产生中发挥着重要作用。P66Shc 作为细胞增殖第二信使调节 ROS 产生, 促进癌症进展。

P66Shc 通过三种机制调控 ROS 的产生: 细胞核机制、细胞质膜机制和线粒体机制^[30]。在细胞核机制中, 叉头转录因子 O (forkhead box sub-group O, FoxO) 通过介导 p66Shc, 引起 ROS 清除酶生物活性过氧化氢酶 (catalase, CAT) 和锰依赖性超氧化物歧化酶 (MnSOD) 的表达降低。在细胞质膜机制中, p66Shc 引起 Rac1 活化, 触发 NADPH 膜氧化酶 ROS 的产生。Rac1 反过来又继续诱导 p66Shc 磷酸化。在线粒体途径中, 蛋白激酶 C β II (protein kinase C β II, PKC β II) 刺激 p66Shc 丝氨酸磷酸化, 肽基脯氨酰顺/反异构酶 Pin1 识别磷酸化的 p66Shc 并异构化, 丝氨酸苏氨酸蛋白磷酸酶 2A 作用于 Ser36, 引起去磷酸化。通过内膜转运酶/外膜转运酶 (translocase of the inner membrane/translocase of the outer membrane, TIM/TOM) 线粒体传送机制, 将 p66Shc 从细胞质转位至线粒体膜间隙。在线粒体膜间隙内, p66Shc 结合细胞色素 C, 产生 ROS。ROS 激活线粒体通透性转换孔, 触发细胞器功能障碍, 大量释放线粒体凋亡因子, 最终诱导细胞凋亡^[2, 31]。

此外, p53 参与 p66Shc 介导的氧化应激反应。P66Shc 是肿瘤抑制转录因子 p53 的下游因子, p53 表达水平的上调能促进 p66Shc 的表达。P66Shc 和 p53 是细胞内 ROS 的关键调节因子。氧化应激过程中, 活化的 p53 通过线粒体中的细胞色素 C 提高 ROS 水平。P66Shc 参与调控 p53 依赖的细胞凋亡过程, 但不参与调控 p53 的细胞周期阻滞调控功能^[32]。在

p66Shc^{-/-}细胞中,即使增加p53的表达,细胞中ROS水平也不提高。同时,p53通过与p66Shc启动子结合,抑制MnSOD的表达,从而降低线粒体抗氧化防御能力。有意思的是,有研究^[33]发现,随着p66Shc蛋白表达水平升高,p53蛋白表达也升高,p66Shc蛋白表达降低,p53蛋白表达也跟着降低,这说明p66Shc也可以调节p53的表达水平,p53和p66Shc之间存在着复杂的相互作用。虽然p53-p66Shc通路对癌症抑制有重要作用,但同时p66Shc介导的氧化应激又会诱导癌症的发生^[34]。

2.5 P66Shc协调细胞自噬过程参与调控肿瘤发展

细胞自噬是真核生物中进化保守的对细胞内物质进行分解代谢的重要途径,在自噬过程中,双层膜结构的自噬泡可包裹错误蛋白或受损细胞器,继而与溶酶体融合,经溶酶体内酸性水解酶的水解作用产生氨基酸等生物分子,并最终被细胞重新利用,实现细胞内物质的周转^[35]。自噬的激活能够防止长期的组织损伤和细胞死亡,这就能降低肿瘤发生的风险。但是在肿瘤的发生发展中,肿瘤细胞可以利用细胞自噬来适应营养匮乏,缺氧,化疗药物和放疗处理等微环境,去除肿瘤细胞中具有肿瘤原性的蛋白底物、毒性蛋白和受损细胞器,促进肿瘤的发生^[36],或者通过自噬介导的细胞内循环来提供新陈代谢底物,维持线粒体的重要功能^[37]。有研究^[38]发现,在非小细胞肺癌细胞中,p66Shc可通过X-连锁凋亡蛋白抑制因子(X-linked inhibitor of apoptosis, XIAP)调控选择性自噬接头蛋白p62/sequestosome 1(SQSTM1)的降解和LC3B-II的形成,影响自噬流(autophagic flux),即自噬降解活性的维持。在人慢性淋巴细胞白血病B细胞中,p66Shc通过其N末端内的特异性结合基序与膜相关的LC3-II相互作用,限制糖酵解并破坏线粒体功能,导致ATP产生受损,从而导致AMPK激活和自噬流量增强,并可增强线粒体表面蛋白质的泛素化,促进活性磷酸化AMPK和LC3-II的局部募集,从而在B细胞自噬和线粒体自噬中发挥重要的协调作用^[39]。

2.6 P66Shc通过调节失巢凋亡抑制肿瘤转移

失巢凋亡是一种特殊的细胞程序死亡,在维持生物体内环境稳态,促进多种疾病发生以及恶性肿瘤的转移中发挥重要作用。与经典凋亡途径中促凋亡信号引发的凋亡不同,失巢凋亡是由于细胞的异常迁移引发的,通过失巢凋亡,可以避免细胞在远处器官克隆形成^[40]。失巢凋亡抵抗会导致肿瘤细胞可以不依赖锚定基质而生长和增殖,促进细胞沿着血液循环转移到其他的器官形成集落,最终促进实体肿瘤细胞的转移^[40]。研究^[15,41]发现,在p66Shc不表达

细胞中失巢凋亡现象消失,而p66Shc表达恢复后,失巢凋亡现象出现,肿瘤细胞的转移能力丧失。还有研究^[42]发现,p66Shc表达缺失会造成原癌基因Ras的致癌作用更加明显。在正常细胞以及肿瘤细胞中敲除p66Shc,Ras被激活,激活的Ras通过下调Bak,上调Bcl-Xl、cIAP2及XIAP,最终引起失巢凋亡抵抗。研究^[43]发现,在缺乏p66Shc的情况下,天然k-Ras的行为类似于致癌Ras。这种过度激活的Ras会抑制失巢凋亡。在正常细胞以及肿瘤细胞中敲除p66Shc后,Ras活化,而Ras的活化会抑制失巢凋亡。与氧化应激引起的细胞凋亡相反,p66Shc诱导失巢凋亡的作用不是依靠p66Shc的S36磷酸化,而是通过RhoA激活恢复失巢凋亡^[12]。

3 P66Shc在肿瘤生物治疗中的价值和展望

P66Shc既能介导氧化应激过程,调节细胞程序性死亡,又能通过调节或刺激生长因子的活化,促进细胞增殖。细胞内不同水平的ROS极有可能在调控细胞下一步生长或凋亡过程中发挥决定性作用。当细胞内ROS水平正常时,细胞功能正常;当细胞内ROS水平轻度升高时,ROS作为一个第二信使促进细胞增殖;当细胞内ROS水平过度增高时,导致细胞内DNA的氧化损伤,触发p66Shc介导的信号通路,导致细胞凋亡。PI3K-Akt通路与p66Shc之间存在密切关系,但具体调控机制仍未完全明确。因此进一步深入研究p66Shc调控细胞增殖和凋亡的机制将为肿瘤的治疗提供新的生物标志及靶点。

在多数情况下,转移会导致肿瘤患者状态恶化,是抗癌过程中最难克服的问题之一。动物体内实验证实p66Shc可以通过激活的RhoA介导失巢凋亡^[41]。当失巢凋亡机制受损时,癌细胞容易迁移并定植在其他组织^[44]。P66Shc表达缺失或不足,会导致失巢凋亡缺失或不足,从而促进肿瘤细胞的转移^[45]。癌细胞中黑色素瘤抑制活性因子(melanoma inhibitory activit, MIA)和p66Shc之间相互作用,对细胞黏附、p66Shc Ser36磷酸化、促氧化作用都有影响^[46]。癌细胞中MIA过表达会增加癌细胞的抗凋亡能力,降低癌细胞对氧化应激的敏感性,容易导致患者治疗失败^[47]。这提示靶向p66Shc可能是一种新的潜在的肿瘤治疗方法,通过上调其泛素化通路、影响MIA和p66Shc之间相互作用,或者甲基化p66Shc的启动子等途径,可能产生肿瘤治疗作用,需要研究者开展深入的探索。

[参考文献]

[1] HEINRICH J N, KWAK S P, HOWLAND D S, *et al.* Disruption of

- ShcA signaling halts cell proliferation-characterization of ShcC residues that influence signaling pathways using yeast[J]. *Cell Signal*, 2006, 18(6): 795-806. DOI: 10.1016/j.cellsig.2005.07.004.
- [2] ZHANG Y K, WANG C Y, LU J W, *et al.* Targeting of miR-96-5p by catalpol ameliorates oxidative stress and hepatic steatosis in LDLr^{-/-} mice *via* p66shc/cytochrome C cascade[J]. *Aging*, 2020, 12(3): 2049-2069. DOI: 10.18632/aging.102721.
- [3] VEERAMANI S, CHOU Y W, LIN F C, *et al.* Reactive oxygen species induced by p66Shc longevity protein mediate nongenomic androgen action *via* tyrosine phosphorylation signaling to enhance tumorigenicity of prostate cancer cells[J]. *Free Radic Biol Med*, 2012, 53(1): 95-108. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.03.024.
- [4] BASHIR M, KIRMANI D, BHAT H F, *et al.* P66shc and its downstream Eps8 and Rac1 proteins are upregulated in esophageal cancers[J/OL]. *Cell Commun Signal*, 2010, 8: 13[2023-09-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20565814/>. DOI: 10.1186/1478-811X-8-13.
- [5] PARK Y J, LEE Y J, KIM S H, *et al.* Ghrelin enhances the proliferating effect of thyroid stimulating hormone in FRTL-5 thyroid cells[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2008, 285(1/2): 19-25. DOI: 10.1016/j.mce.2008.01.003.
- [6] MISHRA M, DURAISAMY A J, BHATTACHARJEE S, *et al.* Adaptor protein p66Shc: a link between cytosolic and mitochondrial dysfunction in the development of diabetic retinopathy[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2019, 30(13): 1621-1634. DOI: 10.1089/ars.2018.7542.
- [7] YANG X S, XU R, LIN Y J, *et al.* Recombinant adenovirus of human p66Shc inhibits MCF-7 cell proliferation[J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6: 31534[2023-09-25]. <https://doi.org/10.1038/srep31534>, DOI: 10.1038/srep31534.
- [8] TUTT A N J, GARBER J E, KAUFMAN B, *et al.* Adjuvant olaparib for patients with BRCA1- or BRCA2- mutated breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(25): 2394-2405. DOI: 10.1056/nejmoa2105215.
- [9] ZHANG L, ZHU S T, SHI X S, *et al.* The silence of p66(Shc) in HCT8 cells inhibits the viability *via* PI3K/AKT/Mdm-2/p53 signaling pathway[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(8): 9097-9104.
- [10] KIRMANI D, BHAT H F, BASHIR M, *et al.* P66Shc-rac1 pathway-mediated ROS production and cell migration is downregulated by ascorbic acid[J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2013, 33(2): 107-113. DOI: 10.3109/10799893.2013.770527.
- [11] MILLER D R, INGERSOLL M A, CHATTERJEE A, *et al.* p66Shc protein through a redox mechanism enhances the progression of prostate cancer cells towards castration-resistance[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 139: 24-34. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.05.015.
- [12] ALI R, MIR H A, HAMID R, *et al.* Actin modulation regulates the alpha-1-syntrophin/p66Shc mediated redox signaling contributing to the RhoA GTPase protein activation in breast cancer cells[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 841303[2023-09-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35273919/>. DOI: 10.3389/fonc.2022.841303.
- [13] PATRUSSI L, CAPITANI N, BALDARI C T. P66Shc: a pleiotropic regulator of B cell trafficking and a gatekeeper in chronic lymphocytic leukemia[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(4): E1006 [2023-09-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32325830/>. DOI: 10.3390/cancers12041006.
- [14] MUKERJEE S, GONZALEZ-REYMUDEZ A, LUNT S Y, *et al.* DNA methylation and gene expression with clinical covariates explain variation in aggressiveness and survival of pancreatic cancer patients[J]. *Cancer Invest*, 2020, 38(8/9): 502-506. DOI: 10.1080/07357907.2020.1812079.
- [15] WU R F, LIAO C X, FU G S, *et al.* p66Shc couples mechanical signals to RhoA through focal adhesion kinase-dependent recruitment of p115-RhoGEF and GEF-H1[J]. *Mol Cell Biol*, 2016, 36(22): 2824-2837. DOI: 10.1128/MCB.00194-16.
- [16] AHMAD MIR H, ALI R, MUSHTAQ U, *et al.* Structure-functional implications of longevity protein p66Shc in health and disease[J/OL]. *Ageing Res Rev*, 2020, 63: 101139 [2023-09-25]. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101139>. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101139.
- [17] MCNALLY B D, MORAN A, WATT N T, *et al.* Inorganic nitrate promotes glucose uptake and oxidative catabolism in white adipose tissue through the XOR-catalyzed nitric oxide pathway[J]. *Diabetes*, 2020, 69(5): 893-901. DOI: 10.2337/db19-0892.
- [18] MILLER D R, INGERSOLL M A, CHOU Y W, *et al.* Dynamics of antioxidant heme oxygenase-1 and pro-oxidant p66Shc in promoting advanced prostate cancer progression[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 193(Pt 1): 274-291. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.10.269.
- [19] GONG Y, LUO S, FAN P, *et al.* Growth hormone activates PI3K/Akt signaling and inhibits ROS accumulation and apoptosis in granulosa cells of patients with polycystic ovary syndrome[J/OL]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2020, 18(1): 121 [2023-09-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33287836/>. DOI: 10.1186/s12958-020-00677-x.
- [20] XU Z X, JIA K Q, WANG H, *et al.* METTL14-regulated PI3K/Akt signaling pathway *via* PTEN affects HDAC5-mediated epithelial-mesenchymal transition of renal tubular cells in diabetic kidney disease[J/OL]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(1): 32[2023-09-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33414476/>. DOI: 10.1038/s41419-020-03312-0.
- [21] GAO Y, CHEN J, JI R, *et al.* USP25 regulates the proliferation and apoptosis of ovarian granulosa cells in polycystic ovary syndrome by modulating the PI3K/AKT pathway *via* deubiquitinating PTEN[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 779718[2023-09-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34805185/>. DOI: 10.3389/fcell.2021.779718.
- [22] SOROKIN A V, MARIE P K, BITNER L, *et al.* Targeting RAS mutant colorectal cancer with dual inhibition of MEK and CDK4/6 [J]. *Cancer Res*, 2022, 82(18): 3335-3344. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-22-0198.
- [23] FENG J J, HU Z W, XIA X T, *et al.* Feedback activation of EGFR/wild-type RAS signaling axis limits KRAS^{G12D} inhibitor efficacy in KRAS^{G12D}-mutated colorectal cancer[J]. *Oncogene*, 2023, 42(20): 1620-1633. DOI: 10.1038/s41388-023-02676-9.
- [24] MOHAN A S, DEAN K M, ISOGAI T, *et al.* Enhanced dendritic actin network formation in extended lamellipodia drives proliferation in growth-challenged Rac1^{P29S} melanoma cells[J]. *Dev Cell*, 2019, 49(3): 444-460. DOI: 10.1016/j.devcel.2019.04.007.
- [25] OLSON H M, NECHIPORUK A V. Lamellipodia-like protrusions and focal adhesions contribute to collective cell migration in zebrafish[J]. *Dev Biol*, 2021, 469: 125-134. DOI: 10.1016/j.ydbio.2020.10.007.
- [26] MIERKE C T, PUDER S, AERMES C, *et al.* Effect of PAK inhibition on cell mechanics depends on Rac1[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 13[2023-09-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32047750/>. DOI: 10.3389/fcell.2020.00013.

- [27] INGERSOLL M A, CHOU Y W, LIN J S, *et al.* p66Shc regulates migration of castration-resistant prostate cancer cells[J]. *Cell Signal*, 2018, 46: 1-14. DOI: 10.1016/j.cellsig.2018.02.008.
- [28] ABRAMCZYK H, SURMACKI J M. Control of mitochondrial electron transport chain flux and apoptosis by retinoic acid: Raman imaging *in vitro* human bronchial and lung cancerous cells[J/OL]. *Cancers*, 2023, 15(18): 4535[2023-09-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37760504/>. DOI: 10.3390/cancers15184535.
- [29] SANGUINETTI A, SANTINI D, BONAFÈ M, *et al.* Interleukin-6 and pro inflammatory status in the breast tumor microenvironment [J/OL]. *World J Surg Oncol*, 2015, 13: 129[2023-09-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25881039/>. DOI: 10.1186/s12957-015-0529-2.
- [30] YANG Y Y, DENG R R, CHEN Z, *et al.* Piperazine ferulate attenuates high glucose-induced mesangial cell injury *via* the regulation of p66Shc[J/OL]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(5): 374 [2023-09-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33760157/>. DOI: 10.3892/mmr.2021.12013.
- [31] ALTAMIMI J Z, ALFARIS N A, AL-FARGA A M, *et al.* Curcumin reverses diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetes in rats by inhibition of PKC β /p66Shc axis and activation of FOXO-3a[J/OL]. *J Nutr Biochem*, 2021, 87: 108515[2023-09-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33017608/>. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2020.108515.
- [32] PRIAMI C, MONTARIELLO D, DE MICHELE G, *et al.* Aberrant activation of p53/p66Shc-mInsc axis increases asymmetric divisions and attenuates proliferation of aged mammary stem cells [J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(12): 2429-2444. DOI: 10.1038/s41418-022-01029-5.
- [33] PRONSATO L, MILANESI L. Effect of testosterone on the regulation of p53 and p66Shc during oxidative stress damage in C2C12 cells[J]. *Steroids*, 2016, 106: 41-54. DOI: 10.1016/j.steroids.2015.12.007.
- [34] MA L Y, XIE X W, MA L, *et al.* Downregulated long non-coding RNA TRPM2-AS inhibits cisplatin resistance of non-small cell lung cancer cells *via* activation of p53- p66shc pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(11): 2626-2634.
- [35] LU Y Y, LI Z J, ZHANG S Q, *et al.* Cellular mitophagy: mechanism, roles in diseases and small molecule pharmacological regulation[J]. *Theranostics*, 2023, 13(2): 736-766. DOI: 10.7150/thno.79876.
- [36] GAO W T, WANG X Y, ZHOU Y, *et al.* Autophagy, ferroptosis, pyroptosis, and necroptosis in tumor immunotherapy[J/OL]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 196[2023-09-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35725836/>. DOI: 10.1038/s41392-022-01046-3.
- [37] LI A Q, GAO M, LIU B L, *et al.* Mitochondrial autophagy: molecular mechanisms and implications for cardiovascular disease [J/OL]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(5): 444 [2023-09-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35534453/>. DOI: 10.1038/s41419-022-04906-6.
- [38] CAI Z Y, ZHAO D, SUN Y N, *et al.* Detachment-based equilibrium of anoikis cell death and autophagic cell survival through adaptor protein p66(shc) [J]. *Anat Rec*, 2016, 299(3): 325-333. DOI: 10.1002/ar.23299.
- [39] ONNIS A, CIANFANELLI V, CASSIOLI C, *et al.* The pro-oxidant adaptor p66SHC promotes B cell mitophagy by disrupting mitochondrial integrity and recruiting LC3-II[J]. *Autophagy*, 2018, 14(12): 2117-2138. DOI: 10.1080/15548627.2018.1505153.
- [40] CHEN Y T, HUANG W R, OUYANG J, *et al.* Identification of anoikis-related subgroups and prognosis model in liver hepatocellular carcinoma[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2862 [2023-09-25]. <https://doi.org/10.3390/ijms24032862>. DOI: 10.3390/ijms24032862.
- [41] TERADA L S. Shc and the mechanotransduction of cellular anchorage and metastasis[J]. *Small GTPases*, 2019, 10(1): 64-71. DOI: 10.1080/21541248.2016.1273172.
- [42] VALENCIA-EXPÓSITO A, GÓMEZ-LAMARCA M J, WIDMANN T J, *et al.* Integrins cooperate with the EGFR/ras pathway to preserve epithelia survival and architecture in development and oncogenesis[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 892691[2023-09-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35769262/>. DOI: 10.3389/fcell.2022.892691.
- [43] ZHANG K, MYLLYMÄKI S M, GAO P, *et al.* Oncogenic K-Ras upregulates ITGA6 expression *via* FOSL1 to induce anoikis resistance and synergizes with α V-Class integrins to promote EMT[J]. *Oncogene*, 2017, 36(41): 5681-5694. DOI: 10.1038/onc.2017.177.
- [44] ZHANG T, WANG B F, SU F, *et al.* TCF7L2 promotes anoikis resistance and metastasis of gastric cancer by transcriptionally activating PLAUR[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(11): 4560-4577. DOI: 10.7150/ijbs.69933.
- [45] JIANG Y, LUO Z R, GONG Y C, *et al.* NAD⁺ supplementation limits triple-negative breast cancer metastasis *via* SIRT1-P66Shc signaling[J]. *Oncogene*, 2023, 42(11): 808-824. DOI: 10.1038/s41388-023-02592-y.
- [46] KASUNO K, NAQVI A, DERICCO J, *et al.* Antagonism of p66shc by melanoma inhibitory activity[J]. *Cell Death Differ*, 2007, 14(8): 1414-1421. DOI: 10.1038/sj.cdd.4402131.
- [47] NASRAH S, RADI A, DABERKOW J K, *et al.* MAGED2 depletion promotes stress-induced autophagy by impairing the cAMP/PKA pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(17): 13433. DOI: 10.3390/ijms241713433.

[收稿日期] 2023-09-27

[修回日期] 2024-02-03

[本文编辑] 黄静怡