

SMURF2 在前列腺癌细胞中调节 STAT1 的泛素化并促进 EMT

董佳杰, 党燕梅, 张 驰, 蒋 顺, 刘 平, 卢 山

(南京师范大学生命科学学院, 生物化学与生物制品研究所, 江苏 南京 210023)

[摘要] SMURF2(smad ubiquitination regulatory factor 2)属于 HECT(homologous to E6AP C terminus)家族 E3 泛素连接酶,有研究报道 SMURF2 在不同类型癌症中发挥促癌或抑癌作用. 本研究探讨了 SMURF2 在前列腺(癌)细胞中调节 STAT1(signal transducers and activators of transcription 1)蛋白的分子机制. 首先通过数据库分析 SMURF2 在正常组织与肿瘤组织间的表达差异,然后选取前列腺正常细胞和多种前列腺癌细胞为实验材料,通过 RT-PCR, Western blotting 实验检测 SMURF2 在前列腺(癌)细胞中的表达水平,发现相对于前列腺正常细胞, SMURF2 在前列腺癌细胞中表达更高. 再通过 Co-IP, 免疫荧光和泛素化检测实验观察 SMURF2 对 STAT1 蛋白泛素化水平的影响,发现 SMURF2 可以增加 STAT1 蛋白的泛素化水平,并进一步促进前列腺癌细胞发生 EMT(epithelial mesenchymal transformation).

[关键词] 前列腺癌, SMURF2, STAT1, EMT

[中图分类号] Q291 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-4616(2021)02-0062-07

SMURF2 Regulates STAT1 Ubiquitination and Promotes EMT in Prostate Cancer Cells

Dong Jiajie, Dang Yanmei, Zhang Chi, Jiang Shun, Liu Ping, Lu Shan

(School of Life Sciences, Nanjing Normal University, Institute of Biochemistry and Biological Products, Nanjing 210023, China)

Abstract: SMURF2(smad ubiquitination regulatory factor 2) is a HECT(homologous to E6AP C terminus) family E3 ubiquitin ligase. Studies have shown that SMURF2 plays a role in promoting or suppressing cancer progression in different types of cancer. This study explored the molecular mechanism of SMURF2 regulating STAT1(signal transducers and activators of transcription 1) protein in prostate(cancer) cells. The database was firstly used to analyze the expression level of SMURF2 in different normal tissues and tumor tissues. Normal prostate cells and various prostate cancer cells were selected as experimental materials. The expression level of SMURF2 in prostate(cancer) cells was detected by RT-PCR and Western blotting assays, which found that the expression level of SMURF2 was higher in prostate cancer cells than normal prostate cells. Then the Co-IP, immunofluorescence and ubiquitination testing experiments were used to explore the effects on SMURF2 on the ubiquitination of STAT1 protein level, which found that SMURF2 can increase the ubiquitination level of STAT1 protein and further promote EMT(epithelial mesenchymal transformation) in prostate cancer cells.

Key words: prostate cancer, SMURF2, STAT1, EMT

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是老年男性的高危疾病,在世界范围内,前列腺癌发病率在男性恶性肿瘤中位居第 2 位^[1]. 随着疾病的发展,多数前列腺癌将转变为转移性去势抵抗性前列腺癌,这是前列腺癌致死的重要原因,目前没有治愈的方法^[2]. 因此针对前列腺癌相关分子机制的研究具有重要意义.

SMURF1(smad ubiquitination regulatory factor 1)和 SMURF2 是两个紧密相关的 C2-WW-HECT 结构域 E3 泛素连接酶,属于 NEDD4(neural precursor cell-expressed developmentally downregulated gene 4)亚家族. 与其他 NEDD4 家族成员(共 9 个)相似,包含 N 端 C2 结构域,介导这些 E3s 与细胞内膜的结合;几个

收稿日期:2020-05-03.

基金项目:国家自然科学基金项目(81272850, 81472415).

通讯作者:卢山,博士,教授,研究方向:前列腺肿瘤侵袭转移的分子机制及调控. E-mail: lu_shan@hotmail.com

含有色氨酸的 WW 结构域,被认为介导 E3s 与它们的相互作用元件和底物之间的蛋白质-蛋白质相互作用;以及进化保守的 HECT 结构域,一些研究表明 NEDD4 家族的 E3 的 HECT 结构域也参与底物识别^[3-5]。在哺乳动物中,SMURF1 和 SMURF2 分别由位于第 7 和 17 号染色体的两个不同基因编码。人类 SMURF1 有 3 种异构体,它们是由选择性剪接产生的,而 SMURF2 只有单一蛋白产物。Smurfs 有很高的序列同源性(>70%的氨基酸序列同源性),并具有相似的结构特征。尽管它们的底物库有高度的相似性和一些冗余性,但这些蛋白质在某些方面会表现出相反的生物学功能^[6]。

研究表明 SMURF2 在不同类型癌症中发挥促癌或抑癌作用。有研究报道 SMURF2 在几种癌症中显著上调,比如在结直肠癌中沉默 SMURF2 可减少结肠癌细胞的迁移和侵袭^[7]。SMURF2 还可以与 EGFR (epidermal growth factor receptor) 相互作用,使其以连接酶活性依赖的方式泛素化,这种相互作用会抵消 RNF55 (RING finger protein 55) 对 EGFR 的泛素化降解从而增强 EGFR 信号通路^[8]。SMURF2 的敲低可显著降低乳腺癌和口腔癌细胞系中 CNKSR2 (connector enhancer of kinase suppressor of ras2) 的蛋白水平^[9]。但是野生型和无催化活性的 SMURF2 都能稳定癌细胞中 CNKSR2 的水平^[10]。也有关于 SMURF2 抑制癌症的报道,SMURF2-/-小鼠早期相对正常,但随着年龄的增长,这些小鼠会在不同的组织和器官发展成各种肿瘤,包括肝、血、肺、垂体等^[11],杂合子 SMURF2 小鼠也容易患自发性肿瘤^[12]。

有文献报道 SMURF2 在正常细胞和组织中主要是核定位,但在前列腺癌中 SMURF2 显示出明显增加的胞质整合,与疾病进展相关^[13]。还有文献报道在前列腺癌细胞 PC-3 中,硼替佐米以剂量依赖的方式降低前列腺癌细胞系中 SMURF2 基因的转录和表达水平,从而抑制了前列腺癌细胞的增殖^[14]。泛素连接酶 SMURF2 基因的转录和表达水平升高可能参与前列腺癌的发生、发展和转移^[15]。

1 材料与方法

1.1 材料

TOP10 感受态细胞购自上海唯地生物技术有限公司;表达载体 pcDNA3.1 (+) 为本实验室保存;EcoR I、EcoR V 购自 NEB 公司;DNA Marker 购自上海捷瑞生物公司;蛋白质 Marker 购自 Thermo Fisher 公司;T4 DNA ligase 购自 TaKaRa 公司;DNA 胶纯化试剂盒购自诺唯赞公司;质粒小提试剂盒购自天根生化科技有限公司;SMURF2、Slug 抗体、琼脂糖珠购自 Santa Cruz 公司;STAT1、Vimentin、E-cadherin、N-cadherin 抗体均购自 Proteintech 公司; β -actin 抗体、绿色荧光二抗、红色荧光二抗均购自 ABclonal 公司;山羊抗小鼠 IgG、MG132、RIPA 裂解液均购自碧云天生物技术有限公司;RPMI 1640 培养基购自维森特生物技术(南京)有限公司;胎牛血清购自美国 Gibco 公司;胰蛋白酶 (trypsin) 购自 Biosharp 生物科技公司;Lipofectamine[®] 2000 转染试剂购自美国 Invitrogen 公司。

1.2 实验方法

1.2.1 真核表达载体 pcDNA3.1 (+)-SMURF2 的构建

根据人基因 SMURF2 核苷酸序列和载体 pcDNA3.1 多克隆位点,设计合成 SMURF2-F 和 SMURF2-R 两条引物。引物序列如下(划线部分为酶切位点,上游为 EcoR I,下游为 EcoR V):

SMURF2-F: 5' CCG G⁺AATTC ATGTCTAACCCCGAGGCCG 3';

SMURF2-R: 5' AG GAT⁺ATC TCATTCCACAGCAAATCCACATGTT 3'.

提取 DU145 细胞总 RNA,反转录为 cDNA,以其为模板 PCR 得到 SMURF2 基因 PCR 产物,双酶切 pcDNA3.1 质粒和 SMURF2 基因的 PCR 产物,经 T4 DNA ligase 连接后转化至 TOP10。转化液涂布到氨苄抗性的 LB (Luria-Bertani) 平板上,37 °C 倒置培养,待长出单菌落。提取单菌落中的质粒进行测序,获得正确的重组质粒 pcDNA3.1 (+)-SMURF2。

1.2.2 细胞培养及细胞传代

本研究中所用的细胞株包括人正常前列腺基质细胞 WPMY-1、前列腺增生细胞 BPH1、前列腺癌细胞 PC-3、DU145、CWR22RV1 和 LNCaP,均为本实验室保存。细胞培养使用 RPMI 1640 完全培养基,放置于 37 °C、5% CO₂ 培养箱中培养。用 0.25% 的胰蛋白酶消化传代,2 d~3 d 传代一次。

1.2.3 细胞转染

转染前一天,胰酶消化细胞后计数种板,待细胞密度达到 60%~70%时,即以质粒质量:lipofectmine 体

积=1:2的比例进行转染,用新鲜无血清培养基分别稀释 Lipofectmine® 2000 试剂和质粒 DNA,充分轻柔混匀,然后将 Lipofectmine® 2000 试剂稀释液加入到质粒 DNA 稀释液中,充分混匀,室温静置 15 min 后,弃除旧培养基,然后在每孔中加入相应体积新鲜无血清培养基,将 DNA-脂质体复合物加至细胞中孵育 4 h~6 h 后更换为正常的完全培养基,继续培养 48 h.

1.2.4 免疫印迹(Western blotting)分析

去除培养液,用 1×PBS 漂洗细胞 2 次. 加入 120 μL/孔的 RIPA 细胞裂解液(加有预冷的 PMSF);将细胞刮下并将细胞裂解液收集至 1.5 mL 的离心管中,置于冰上放置 30 min,每隔 10 min 涡旋一次,使细胞裂解充分;12 000 r/min 离心 15 min,取上清. 以牛血清白蛋白(BSA)作为标准蛋白,用 DC 法对上清样品进行总蛋白定量后,取 20 μg 总蛋白样品进行 SDS-PAGE 电泳;电泳结束后,将蛋白质转移至 PVDF 膜上;用含 5%脱脂奶粉的 1×PBS 室温封闭 1 h;PBST 清洗 3 次后,4 ℃孵育一抗过夜;第二天 PBST 清洗 3 次后,室温孵育二抗 1 h;ECL 进行化学发光显色、拍照,并对条带进行灰度分析.

1.2.5 免疫共沉淀(Co-IP)实验

收集不同转染处理的细胞(100 mm 培养皿),预冷的 1×PBS 清洗细胞 2 次,每皿加入 350 μL 的 RIPA 细胞裂解液(加有预冷的 PMSF),将细胞刮下并将细胞裂解液收集至 1.5 mL 的离心管中,置于冰上放置 30 min,每隔 10 min 涡旋一次,使细胞裂解充分;12 000 r/min 离心 15 min,取上清. 以 BSA 作为标准蛋白,用 DC 法对上清样品进行总蛋白定量,将每一蛋白裂解液样品分为 3 份,Input 组、IgG 组和目的组;分别向 IgG 组和目的组加入 1 μg 的 IgG 抗体和目的抗体,4 ℃缓慢晃动过夜;准备琼脂糖珠,用 1×PBS 润洗 3 遍后加入到孵育过夜的 IgG 管和目的抗体管中,4 ℃缓慢摇晃孵育 4 h;免疫沉淀后,4 ℃,3 000 r/min 离心 5 min,将琼脂糖珠离心到管底,小心吸去上清;最后加入 2×Loading Buffer,轻轻混匀,95 ℃煮 5 min,离心取上清液电泳,对照组和目的蛋白组上样体积要一致,Input 组上样 20 μg.

1.2.6 免疫荧光(Immunofluorescence)实验

将细胞种到 12 孔板中,1×10⁵ 个/孔,24 h 后,将细胞用 1×PBS 清洗 3 次;用 4%的多聚甲醛固定 30 min,PBS 清洗 3 次,每次 5 min;0.1% Triton X-100 室温通透 25 min;1×PBS 清洗 3 次,每次 3 min;滴加 3% BSA,室温封闭 30 min;每孔滴加足够量稀释的一抗(1:200),4 ℃孵育过夜;加荧光二抗,20 ℃~37 ℃避光孵育 1 h;PBST 清洗 3 次,每次 3 min;滴加 DAPI 避光孵育 3 min~5 min,对标本进行染核,用 PBST 清洗 4 次,每次 5 min;荧光显微镜下观察拍照.

1.2.7 统计分析

使用 Excel 和 GraphPad 软件进行统计分析和作图,所有实验数据的结果统计均以 Mean±标准误(SEM)表示. 使用 *t* 检验分析数据以确定不同组之间的显著差异. *P*<0.05 被认为具有统计学意义.

2 结果与讨论

2.1 不同正常组织和肿瘤组织中 SMURF2 的表达水平

泛素-蛋白酶体系统(UPS)已成为蛋白质功能和稳定性的重要监督者. UPS 在真核细胞过程中具有许多重要作用,包括细胞周期进程、应激反应、信号转导、DNA 修复、调控转录因子活性和膜转运等^[16]. 超过 80%的蛋白质被 UPS 降解,UPS 已经成为调节各种细胞过程的重要参与者^[17]. UPS 在许多人类疾病如癌症和神经退行性疾病的发病机制中起着关键作用^[18]. SMURF2 属于 HECT 家族 E3 泛素连接酶,拥有广泛的底物,参与多条信号通路. 首先利用 PROTEINATLAS 网站对 TCGA(the cancer genome atlas)数据库中不同正常组织及肿瘤组织中 SMURF2 的蛋白水平进行分析,如图 1A,B 所示,结果显示 SMURF2 蛋白在前列腺正常组织和肿瘤组织中表达存在差异:在前列腺正常组织中未能检测到 SMURF2 蛋白的表达,但在部分前列腺肿瘤患者中却能够检测到 SMURF2 蛋白的表达.

2.2 SMURF2 表达质粒的构建

提取 DU145 细胞总 RNA,反转录为 cDNA,以其为模板,加入设计好的 SMURF2 引物,PCR 扩增后,经琼脂糖凝胶电泳鉴定,在 2 000 bp~3 000 bp 有一条目的条带,与理论值(约 2 247 bp)相符,结果如图 2A 所示,序列分析显示为正确的 SMURF2 基因. 将目的基因片段与 pcDNA3.1 质粒载体进行双酶切连接后,连接产物转化大肠杆菌 Top10 感受态细胞,氨苄抗生素 LB 培养平板初筛阳性克隆,菌落 PCR 进一步鉴定

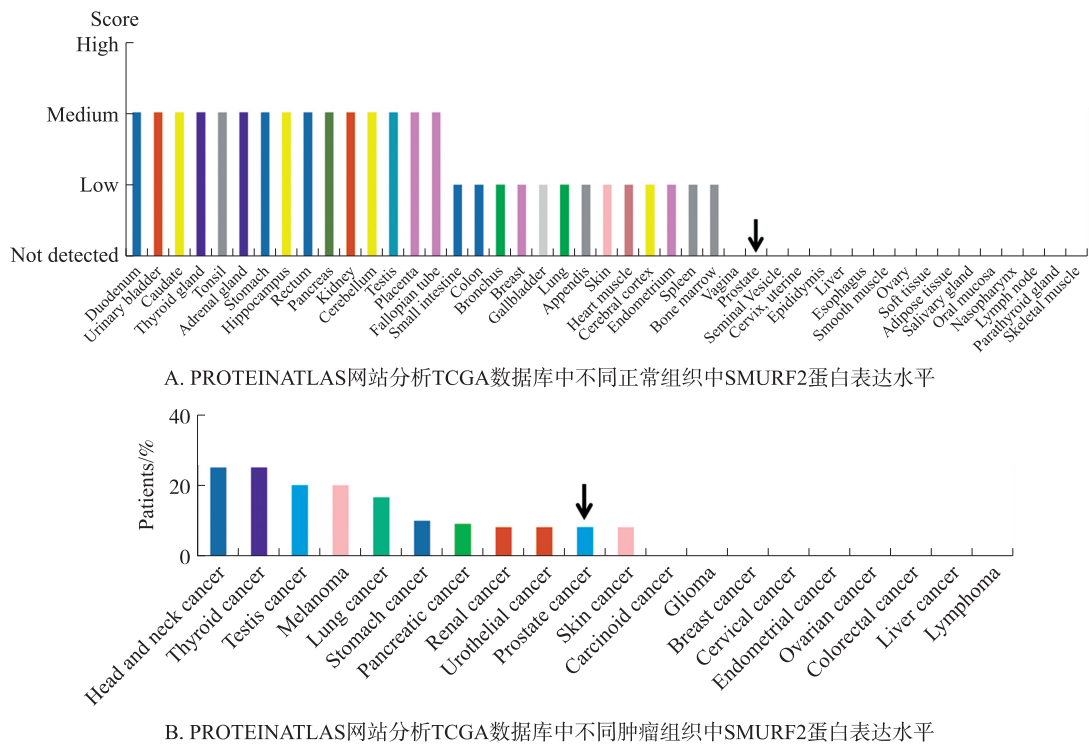


图 1 不同正常组织和肿瘤组织中 SMURF2 表达水平

Fig. 1 The expression level of SMURF2 in different normal tissues and tumor tissues

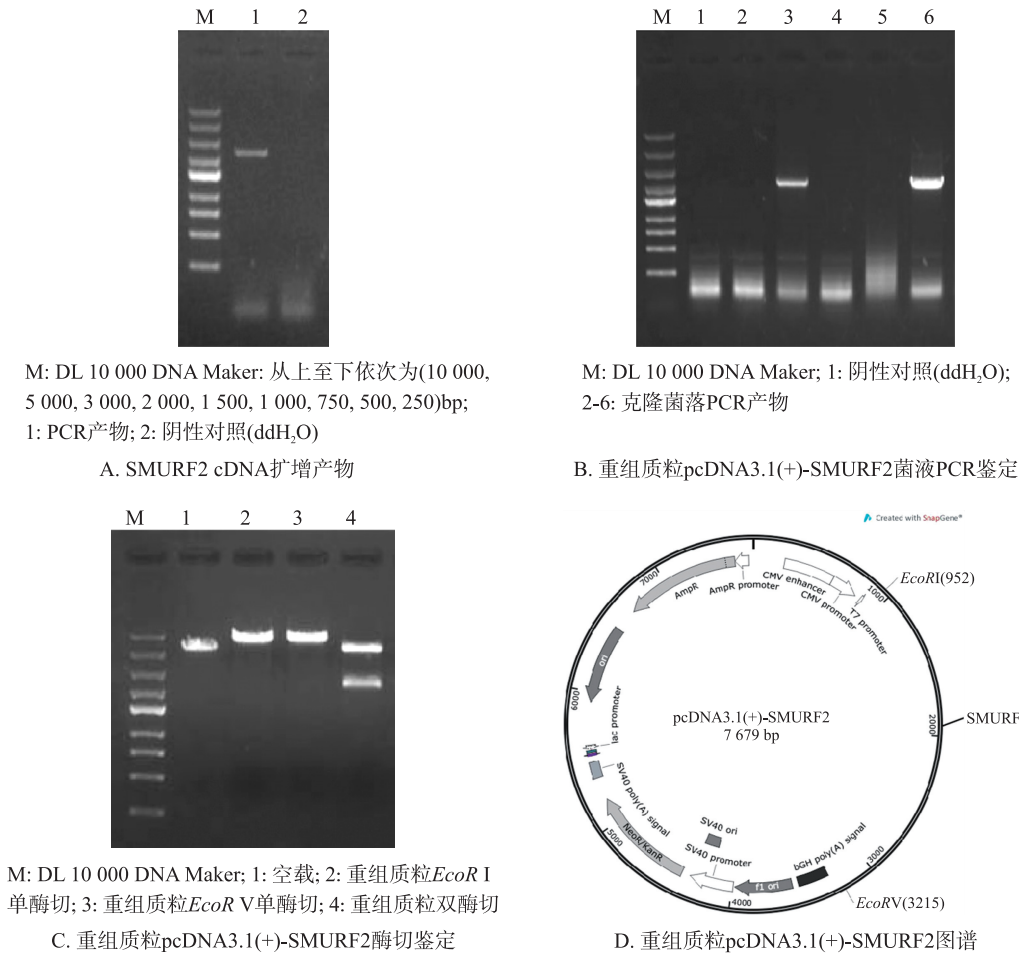


图 2 SMURF2 表达质粒的构建

Fig. 2 Construction of SMURF2 expression plasmid

阳性克隆(图 2B). 将阳性克隆菌落进行小量扩大培养后,提取质粒,进行单双酶切验证,如图 2C 所示. 至此初步鉴定质粒构建成功,并命名为 pcDNA3.1(+)-SMURF2(图 2D).

2.3 SMURF2 在前列腺癌细胞系中高表达

接下来,利用 RT-PCR 和 Western blotting 在前列腺(癌)细胞 WPMY-1、BPH1、PC-3、DU145、22Rv1、LNCaP 中,检测 SMURF2 的表达. 当细胞密度到 80%时,提取细胞的总 RNA 和总蛋白,图 8A,B 所示为 SMURF2 在 6 种细胞中 mRNA 和蛋白水平的表达情况. 从结果中可以看出,在 6 种细胞的蛋白水平上,正常前列腺细胞 WPMY-1 中 SMURF2 表达量最低,其中 PC-3 和 DU145 细胞中 SMURF2 蛋白的表达水平最高,mRNA 水平与蛋白水平基本一致,图 1C 为 SMURF2 蛋白水平的灰度分析结果. 通过网站和数据库分析 SMURF2 可能是 STAT1 的 E3 泛素连接酶,因此,想进一步探究二者的关系. 在 PC-3、DU145、WPMY-1、22Rv1 细胞中过表达 SMURF2,检测对 STAT1 蛋白的影响,Western blotting 结果显示过表达 SMURF2 后 STAT1 蛋白水平降低,如图 1D 所示.

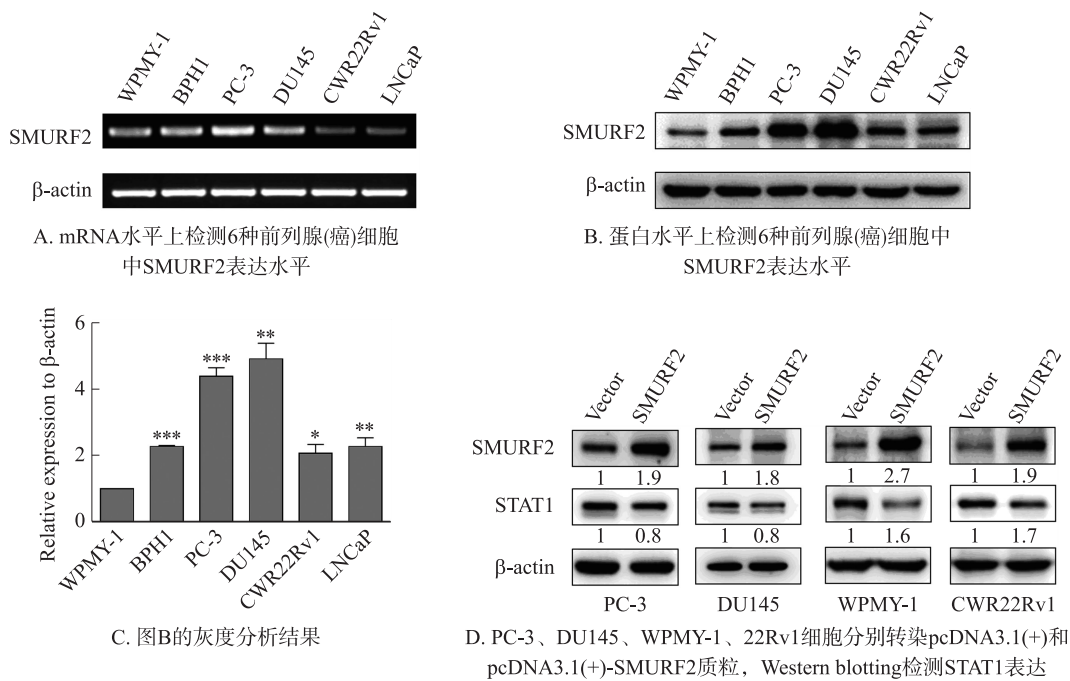


图 3 SMURF2 在前列腺癌细胞系中高表达
Fig. 3 SMURF2 expressed highly in prostate cancer cell lines

2.4 SMURF2 和 STAT1 共定位及相互作用

为进一步探究 SMURF2 是否作为 STAT1 的 E3 泛素连接酶在前列腺癌细胞中发挥作用,接下来通过免疫荧光实验,如图 4A 所示,检测到二者在 PC-3 细胞核和细胞质中都有表达,并且存在共定位. 又通过在 HEK293T 细胞中外源过表达 SMURF2 和 STAT1,如图 4B 所示,发现用 FLAG 的抗体可以检测到 SMURF2 蛋白,说明这两种蛋白能够相互作用.

2.5 SMURF2 调节 STAT1 泛素化和 EMT 相关蛋白

SMURF2 作为 E3 泛素连接酶,在前列腺癌细胞中可以降解 STAT1 蛋白,但是不影响 STAT1 mRNA 水平,结果如图 5A 所示. 于是进一步研究 SMURF2 对 STAT1 蛋白泛素化水平的影响. 通过蛋白酶体抑制剂 (MG132) 处理或与过表达 SMURF2 共处理 PC-3 细胞 8 h, Western blotting 结果如图 5B 所示,在 MG132 与过表达 SMURF2 共处理组中 STAT1 蛋白的泛素化水平要明显高于 MG132 单独处理组,并且检测到二者存在相互作用.

有研究报道在肺癌细胞中,IL-27 激活 STAT1 信号通路抑制 STAT3 过表达,STAT1 激活抑制 EMT 标志蛋白 Slug, Vimentin, N-cadherin 表达^[19]. STAT1 激活后进入核内,结合在 Slug 的启动子上,抑制 Slug 的表达^[20]. STAT1 与 EMT 相关,研究发现 SMURF2 可以降解 STAT1 蛋白,接着进一步检测了 EMT 相关蛋白(图 5C),结果显示 PC-3 细胞中 EMT 标志蛋白相对于对照组, E-cadherin 蛋白表达量明显降低,而

N-cadherin、Slug、Vimentin 等蛋白表达量明显升高.

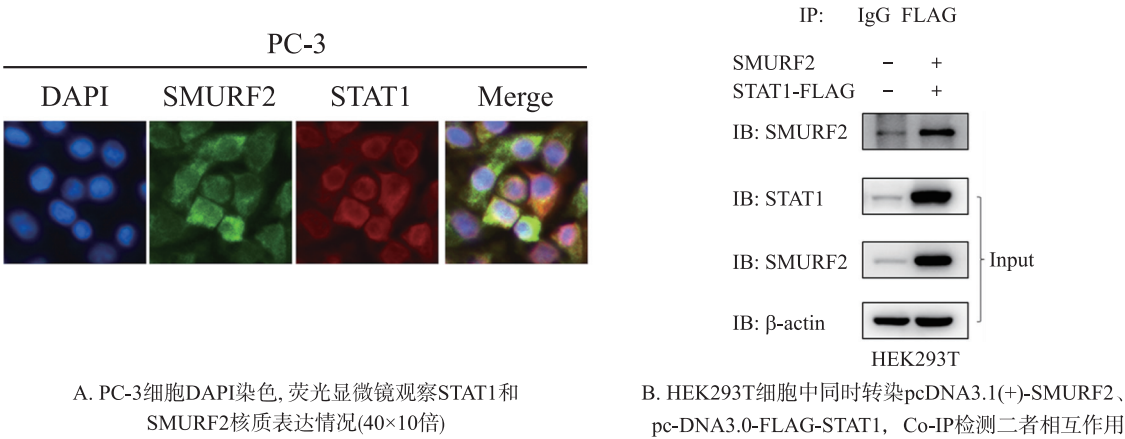


图4 SMURF2 和 STAT1 共定位及相互作用

Fig. 4 The colocalization and interaction of SMURF2 and STAT1

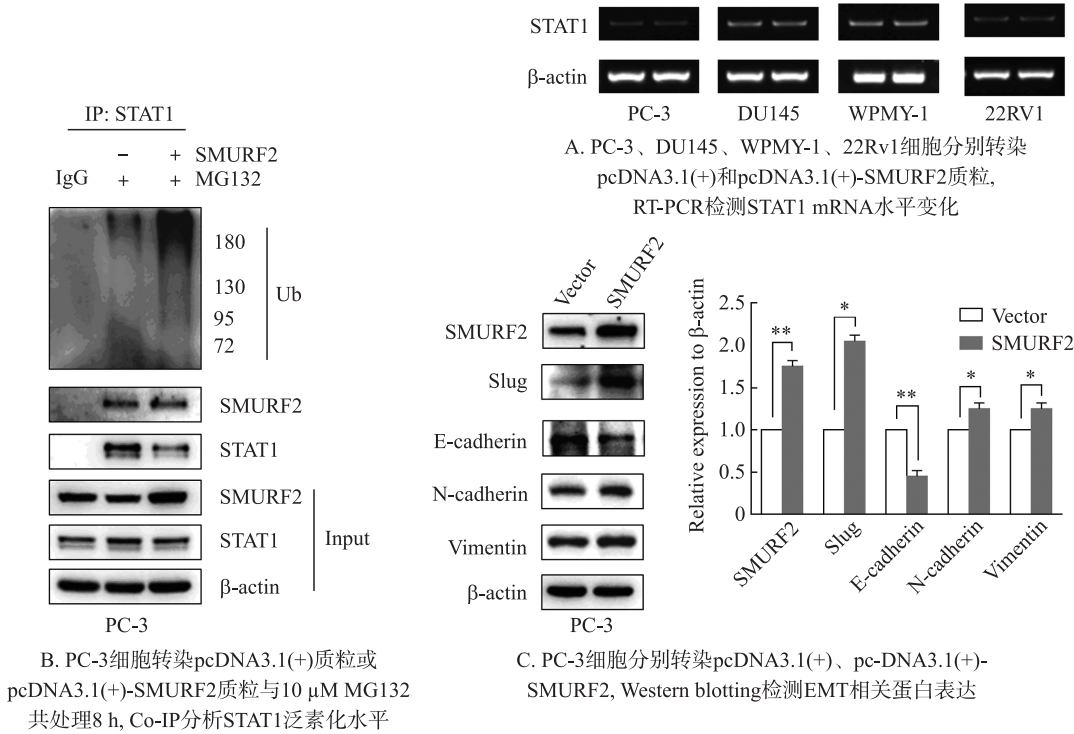


图5 SMURF2 调节 STAT1 泛素化和 EMT 相关蛋白

Fig. 5 The regulation of SMURF2 to STAT1 ubiquitination and EMT-related proteins

3 结论

SMURF2 属于 HECT 家族 E3 泛素连接酶,拥有广泛的底物,参与多条信号通路,在不同癌症中发挥不同的作用,但在前列腺癌中的功能尚不明确. 本研究通过数据库分析得知 SMURF2 蛋白在前列腺正常组织和前列腺癌组织中表达情况存在差异,并进一步在 mRNA 水平及蛋白水平证实了 SMURF2 在前列腺癌细胞中高表达. 通过免疫荧光实验观察到 SMURF2 与 STAT1 蛋白在前列腺癌细胞中存在共定位,又通过 Co-IP 实验和泛素化检测实验证明 SMURF2 在前列腺癌细胞中可以增强 STAT1 的泛素化水平从而降解 STAT1 蛋白. 有文献报道 STAT1 蛋白激活会抑制癌细胞 EMT 的发生,研究进一步检测了 EMT 相关蛋白,发现过表达 SMURF2 会增强前列腺癌细胞发生 EMT. 但 SMURF2 是否作为 STAT1 的 E3 泛素连接酶在癌症中发挥作用及 SMURF2 对前列腺癌细胞功能的影响还需要实验进一步验证. 本研究为探究前列腺癌发生发展提供相关分子机制,同时也为前列腺癌的靶向治疗提供了相关的理论依据.

[参考文献]

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. A cancer journal for clinicians, 2018, 68(6): 394–424.
- [2] CULP M B, SOERJOMATARAM I, EFSTATHIOU J A, et al. Recent global patterns in prostate cancer incidence and mortality rates[J]. European urology, 2020, 77(1): 38–52.
- [3] RUETALO N, ANDERS S, STOLLMAIER C, et al. The WW1 domain enhances autoinhibition in smurf ubiquitin ligases[J]. Journal of molecular biology, 2019, 431(24): 4834–4847.
- [4] SCHEFFNER M, KUMAR S. Mammalian HECT ubiquitin-protein ligases: biological and pathophysiological aspects[J]. Biochimica et biophysica acta, 2014, 1843(1): 61–74.
- [5] ZOU X, LEVY C G, BLANK M. Molecular functions of NEDD4 E3 ubiquitin ligases in cancer[J]. Biochimica et biophysica acta, 2015, 1856(1): 91–106.
- [6] DAVID D, NAIR S A, PILLAI M R. Smurf E3 ubiquitin ligases at the cross roads of oncogenesis and tumor suppression[J]. Biochimica et biophysica acta, 2013, 1835(1): 119–128.
- [7] KLUPP F, GIESE C, HALAMA N, et al. E3 ubiquitin ligase Smurf2: a prognostic factor in microsatellite stable colorectal cancer[J]. Cancer management and research, 2019, 11: 1795–1803.
- [8] TOMAS A, FUTTER C E, EDEN E R. EGF receptor trafficking: consequences for signaling and cancer[J]. Trends in cell biology, 2014, 24(1): 26–34.
- [9] DAVID D, JAGADEESHAN S, HARIHARAN R, et al. Smurf2 E3 ubiquitin ligase modulates proliferation and invasiveness of breast cancer cells in a CNKSR2 dependent manner[J]. Cell division, 2014, 9: 2.
- [10] DAVID D, SURENDRAN A, THULASEEDHARAN J V, et al. Regulation of CNKSR2 protein stability by the HECT E3 ubiquitin ligase Smurf2, and its role in breast cancer progression[J]. BMC cancer, 2018, 18(1): 284.
- [11] BLANK M, TANG Y, YAMASHITA M, et al. A tumor suppressor function of Smurf2 associated with controlling chromatin landscape and genome stability through RNF20[J]. Nature medicine, 2012, 18(2): 227–234.
- [12] RAMKUMAR C, KONG Y, CUI H, et al. Smurf2 regulates the senescence response and suppresses tumorigenesis in mice[J]. Cancer research, 2012, 72(11): 2714–2719.
- [13] EMANUELLI A, MANIKOTH A D, KOGANTI P, et al. Altered expression and localization of tumor suppressive E3 ubiquitin ligase SMURF2 in human prostate and breast cancer[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(4): 556.
- [14] WANG Z, WANG J, LI X, et al. Bortezomib prevents oncogenesis and bone metastasis of prostate cancer by inhibiting WWP1, Smurf1 and Smurf2[J]. International journal of oncology, 2014, 45(4): 1469–1478.
- [15] HELLWINKEL O J, ASONG L E, ROGMANN J P, et al. Transcription alterations of members of the ubiquitin-proteasome network in prostate carcinoma[J]. Prostate cancer and prostatic diseases, 2011, 14(1): 38–45.
- [16] TU Y, CHEN C, PAN J, et al. The ubiquitin proteasome pathway (UPP) in the regulation of cell cycle control and DNA damage repair and its implication in tumorigenesis[J]. International journal of experimental pathology, 2012, 5(8): 726–738.
- [17] JANG H H. Regulation of protein degradation by proteasomes in cancer[J]. Journal of cancer prevention, 2018, 23(4): 153–161.
- [18] HE M, ZHOU Z, SHAN A A, et al. The emerging role of deubiquitinating enzymes in genomic integrity, diseases, and therapeutics[J]. Cell bioscience, 2016, 6: 62.
- [19] KACHROO P, LEE M H, ZHANG L, et al. IL-27 inhibits epithelial-mesenchymal transition and angiogenic factor production in a STAT1-dominant pathway in human non-small cell lung cancer[J]. Journal of experimental & clinical cancer research: CR, 2013, 32(1): 97.
- [20] PAN C M, WANG M L, CHIOU S H, et al. Oncostatin M suppresses metastasis of lung adenocarcinoma by inhibiting SLUG expression through coordination of STATs and PIASs signalings[J]. Oncotarget, 2016, 7(37): 60395–60406.

[责任编辑:黄敏]