

## 羟酰辅酶 A 脱氢酶在癌中作用机制的研究进展

吴国焱<sup>1</sup>, 翟书杰<sup>1</sup>, 孙笑<sup>1</sup>, 黄怡然<sup>1</sup>, 李咏梅<sup>1</sup>, 孙丽<sup>2\*</sup>

1. 天津医科大学 基础医学院 病原生物学系, 天津 300211; 2. 天津医科大学第二医院 妇产科, 天津 300070

**摘要:** 脂肪酸代谢与癌的发生发展之间存在密切联系。羟酰辅酶 A 脱氢酶 (HADH) 作为脂肪酸  $\beta$ -氧化的关键酶, 近年来被发现在多种癌中为抑癌因子, 在急性髓系白血病等中为促癌因子。在癌细胞中, HADH 除直接催化脂肪酸  $\beta$ -氧化外, 还间接作用于 PPAR、TNF- $\alpha$ 、JAK-STAT3、PI3K/Akt、IFN- $\gamma$ 、MAPK 与非经典 Wnt 等多种信号通路, 影响癌细胞增殖与迁移。HADH 作为不同种癌诊断、治疗和预后的潜在肿瘤标志物, 具备较高临床应用价值。

**关键词:** 羟酰辅酶 A 脱氢酶; 脂代谢; 脂肪酸  $\beta$ -氧化; 抑癌基因; 肿瘤标志物

**中图分类号:** R73 **文献标志码:** A

**DOI:** 10.16352/j.issn.1001-6325.2024.01.0119

## Progress of the effect of hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase in cancer development and its mechanism

WU Guojia<sup>1</sup>, ZHAI Shujie<sup>1</sup>, SUN Xiao<sup>1</sup>, HUANG Yiran<sup>1</sup>, LI Yongmei<sup>1</sup>, SUN Li<sup>2\*</sup>

1. Department of Medical Microbiology, School of Basic Medical Sciences, Tianjin Medical University, Tianjin 300211;

2. Department of Gynaecology and Obstetrics, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

**Abstract:** A close relationship between fatty acid metabolism and cancer development is well-established. The hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase (HADH), a key enzyme in fatty acid  $\beta$ -oxidation, has recently been identified as an anti-oncogenic factor in various cancers and an oncogenic factor in conditions like acute myeloid leukemia. In cancer cells, HADH not only directly catalyzes fatty acid  $\beta$ -oxidation but also indirectly influences multiple signaling pathways such as PPAR, TNF- $\alpha$ , JAK-STAT3, PI3K/Akt, IFN- $\gamma$ , MAPK, and non-canonical Wnt signaling pathways, affecting cancer cell proliferation and migration. HADH shows promise as a potential tumor biomarker for diagnosis, treatment, and prognosis in different cancer types, holding significant clinical value.

**Key words:** hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase; lipid metabolism; fatty acid  $\beta$ -oxidation; tumor suppressor gene; tumor marker

脂代谢紊乱和癌的发生发展密切相关<sup>[1-4]</sup>。其中脂肪酸  $\beta$ -氧化代谢产生的短链、中长链脂肪酸在信号转导、细胞通路调控等方面都有着重要作用, 且代谢产生的游离脂肪酸 (free fatty acids, FFAs) 是肿

瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 的重要构成组分。脂肪酸  $\beta$ -氧化紊乱可促进癌细胞增殖、转移及免疫逃逸<sup>[2]</sup>。完整的脂肪酸  $\beta$ -氧化由 4 种关键酶催化, 其中羟酰辅酶 A 脱氢酶 (hydroxyacyl-

收稿日期: 2023-08-17 修回日期: 2023-11-03

基金项目: 天津市教委课题重点项目 (2022ZD055); 天津医科大学第二医院青年孵育基金 (2020ydey13)

\* 通信作者 (corresponding author): sunl2013@sina.com

coenzyme A dehydrogenase, HADH) 在脂肪酸代谢与癌的关系方面已受到较多关注。

## 1 HADH 简介

HADH 主要存在于线粒体基质中,在  $\beta$ -氧化反应链的第 3 步中发挥催化作用,将 L-3-羟乙酰-CoA 的羟基氧化为酮基,同时还原  $\text{NAD}^+$  为 NADH。HADH 对 C4 至 C6 长度的脂肪酸催化活性最高<sup>[3]</sup>。此外,HADH 还间接参与调控氨基酸、糖类等物质代谢<sup>[1]</sup>。

细胞内 HADH 的基因表达水平与酶活性水平受到包括转录调控<sup>[4-5]</sup>、微 RNA (microRNA, miRNA) 调控<sup>[6]</sup> 和蛋白乙酰化修饰<sup>[3]</sup> 等在内的诸多调控。其中,转录因子叉头盒蛋白 A2 (forkhead box A2, FOXA2) 可以上调 HADH 的表达,影响小鼠胰岛  $\beta$  细胞功能和分化<sup>[5]</sup>;溴结构域蛋白 4 (bromodomain containing 4, BRD4) 和高迁移率族蛋白 2 (high mobility group box, HMGB2) 可在 HADH 启动子区形成超级增强子,影响 HADH 转录活性<sup>[4]</sup>;微 RNA (miRNA) rs221347 作用于 HADH mRNA,有效下调 HADH 表达水平<sup>[6]</sup>;HADH 随着功能不断成熟而呈高度乙酰化,在小鼠心肌细胞中,HADH 赖氨酸乙酰化后酶活性增加<sup>[3]</sup>。由于人类细胞内乙酰基主要供体是乙酰辅酶 A,故 HADH 的酶活性与胞内乙酰辅酶 A 水平、乙酰化酶活性以及去乙酰化酶活性密切相关。然而目前 HADH 在癌中的作用机制尚不明确。

## 2 HADH 在多种癌中的作用

HADH 在胃癌 (gastric cancer, GC)<sup>[7]</sup>、肾透明细胞癌 (kidney clear cell carcinoma, KIRC)<sup>[8]</sup>、肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)<sup>[9]</sup>、乳腺癌 (breast cancer, BRCA)<sup>[10]</sup> 等癌中表现为抑癌作用,但在急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, LAML)<sup>[11]</sup>、结肠癌 (colon cancer, COAD)<sup>[12]</sup> 等癌中却表现为促癌作用。HADH 与多种蛋白存在相互作用<sup>[1,3,5]</sup>,且该酶功能紊乱直接或间接影响脂代谢、氨基酸代谢和糖代谢,导致细胞内相关产物浓度失衡。以上因素使 HADH 直接或间接参与调控多种细胞信号通路,影响癌细胞增殖、凋亡、血管形成、侵袭与转移、能量代谢、炎症反应和免疫逃逸等过程<sup>[1,4-13]</sup>。

### 2.1 HADH 经 PPAR 通路作用于癌细胞

HCC 细胞中 HADH 可激活过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferators-activated receptors, PPAR) 通路,但具体机制尚不清楚<sup>[9]</sup>。当 PPAR 信号通路受到抑制时,细胞对脂肪酸的摄取增加<sup>[13]</sup>,而 HCC 细胞中 HADH 表达下调,阻碍胞内脂肪酸  $\beta$ -氧化,两者协同加剧内源性脂肪酸堆积。实验证明缺失 PPAR $\alpha$  的小鼠胃黏膜出现更为严重的组织学损伤及炎症浸润,血中和胃组织中的炎症因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 及细胞间黏附分子 1 的转录和释放增多,其机制可能与 PPAR $\alpha$  的缺失引起胃内 NF- $\kappa$ B 信号通路激活有关<sup>[14]</sup>,而长期慢性胃黏膜损伤是 GC 诱因之一。结直肠癌中 PPAR 通路抑制剂可通过改变癌细胞的代谢,包括提高脂肪酸氧化、降低葡萄糖摄取水平,从而减少癌细胞的 ATP 供应,促进癌细胞死亡<sup>[13]</sup>。

### 2.2 HADH 经 TNF- $\alpha$ 通路作用于癌细胞

KIRC 细胞中,HADH 表达下调可促进活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的生成,激活 TNF- $\alpha$  通路<sup>[8]</sup>。HADH 表达下调导致脂肪酸  $\beta$ -氧化减少,细胞内 FFAs 浓度增高。一方面,高浓度的 FFAs 可阻碍还原谷胱甘肽生成,从而降低细胞抗氧化能力;另一方面,FFAs 导致线粒体呼吸链电子传递功能障碍,增加 ROS 产生,且 FFAs 与 ROS 反应产生呼吸链抑制剂,破坏线粒体生物氧化过程,使 FFAs 在线粒体沉积,形成恶性循环<sup>[3-4]</sup>。TNF- $\alpha$  通路可调节肿瘤细胞免疫浸润,促进癌细胞增殖和迁移<sup>[8,15-16]</sup>。TNF- $\alpha$  与 TNF 受体 1 (TNF receptor 1, TNFR1) 结合后,TNFR1 募集受体相互作用蛋白激酶 1、肿瘤坏死因子受体相关因子 2、细胞抑制凋亡蛋白 1 和细胞抑制凋亡蛋白 2,形成复合物 I,复合物 I 促进 I- $\kappa$ B 激酶磷酸化和 NF- $\kappa$ B 活化,从而增加炎症因子和免疫相关基因表达,促进 COAD 细胞增殖<sup>[16]</sup>。此外,TNF- $\alpha$  可诱导髓系抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) 等炎症细胞浸润,增强免疫抑制,利于 GC 细胞存活<sup>[15]</sup>。

### 2.3 HADH 经 JAK-STAT3 通路作用于癌细胞

白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 可激活酪氨酸激酶 (Janus kinase, JAK)/信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription

3, STAT3)信号通路<sup>[17]</sup>。KIRC 细胞中,HADH 下调可能刺激 IL-6 分泌,增加 ROS 产生,从而激活 JAK-STAT3 通路,导致患者不良预后<sup>[8]</sup>。在 GC 细胞中,过度激活的 JAK-STAT3 通路可促进细胞增殖和侵袭,抑制细胞凋亡,促进上皮细胞-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),并增强细胞耐药性<sup>[18]</sup>。Bax 和 Bcl-2 作为 JAK2-STAT3 信号通路的下游因子,在 JAK2-STAT3 信号通路过度激活后会形成一个凋亡调节系统,该系统利于 GC 细胞增殖与存活,抑制 GC 细胞凋亡和炎症反应<sup>[19]</sup>。此外,在甲状腺癌细胞中,激活的 JAK-STAT3 通路还与 NF- $\kappa$ B 通路协同调控肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)的生存能力<sup>[20]</sup>。这一通路还可影响 TME 中白细胞和间质细胞分布,增强癌细胞免疫逃逸能力<sup>[18,20]</sup>。

## 2.4 HADH 经 PI3K/Akt 信号通路作用于癌细胞

HADH 下调阻碍脂肪酸  $\beta$ -氧化,导致脂肪酸积累,从而抑制磷酸酶与张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)转录,而 PTEN 可抑制 PI3K/Akt 信号通路<sup>[7]</sup>。研究表明,在 GC 细胞中敲除 HADH 后,p-Akt 表达增加,GC 细胞的迁移和侵袭能力明显增强,而 PI3K 抑制剂 LY294002 可消除 p-Akt 上调,挽救下调 HADH 后增强的细胞迁移和侵袭能力。反之 HADH 过表达抑制 GC 细胞的迁移和侵袭。实验说明 HADH 下调可激活 PI3K/Akt 信号通路并促进 GC 细胞的增殖、迁移和侵袭<sup>[7]</sup>。PI3K/Akt 通路从多方面起促癌作用。在细胞增殖方面,PI3K/Akt 通路被激活后,其下游靶点雷帕霉素靶蛋白(mechanistic target of rapamycin kinase, mTOR),尤其是 mTOR 复合物 1(mTOR complex 1, mTORC1),通过调控 S6 激酶 1 和 4E 结合蛋白 1 等下游效应蛋白的磷酸化来控制乳腺癌细胞增殖<sup>[21]</sup>。在自噬方面,PI3K/Akt 通路失调可以触发自噬,使乳腺癌细胞适应低营养环境,利于其增殖<sup>[22]</sup>。mTOR 是自噬抑制剂,mTORC1 通过抑制未磷酸化的、低磷酸化的自噬相关蛋白激酶 1 和转录因子 EB 等自噬调节蛋白的磷酸化来抑制自噬,故抑制 PI3K/Akt 通路可促 BRCA 细胞自噬<sup>[22]</sup>。此外,在血管生成方面,肾细胞癌细胞中 PI3K/Akt 通路通过激活 VEGF 受体 2、低氧诱导因子 1 $\alpha$  和 mTOR 促进 VEGF 信号转导,刺

激新血管形成<sup>[23]</sup>。

## 2.5 HADH 经 IFN- $\gamma$ 通路作用于癌细胞

KIRC 细胞中,HADH 可激活  $\gamma$  干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )信号通路,改变肿瘤细胞免疫浸润水平,但具体机制尚不明确<sup>[8]</sup>。IFN- $\gamma$  激活状态下,M2 巨噬细胞、幼稚 B 细胞、肥大细胞和树突状细胞等的免疫浸润水平与 HADH 表达呈正相关,而滤泡辅助 T 细胞、浆细胞、调节性 T 细胞和中性粒细胞的数量与 HADH 表达呈负相关,这提示 HADH 表达下调激活 IFN- $\gamma$  通路,降低机体对癌细胞的免疫杀伤能力。此外,IFN- $\gamma$  可以诱导癌细胞表达程序性死亡受体配体 1,使其逃避免疫监测<sup>[8]</sup>。

## 2.6 HADH 经 MAPK 通路作用于癌细胞

HADH 下调可激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK),并与 MAPK 通路中的 3 条分支:细胞外信号调节激酶(extracellular-signalregulated protein kinase, ERK)分支、c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal protein kinase, JNK)分支和 P38 丝裂原活化蛋白激酶分支<sup>[9]</sup>相关。在 ERK 分支中 Ras 蛋白被激活,进而激活 Raf,MAPK 激酶和 ERK 蛋白,促进膀胱癌细胞增殖和分化<sup>[24]</sup>。Ras 还可激活 Akt 激酶,进而激活 PI3K/Akt/mTOR 通路,提高细胞增殖能力和葡萄糖代谢水平<sup>[9,24]</sup>。此外,激活的 Ras 可上调 NF- $\kappa$ B,诱导炎症因子(如肿瘤坏死因子  $\alpha$ 、白细胞介素-1 $\beta$ )表达,通过维持炎性微环境,促进细胞增殖、侵袭,增强细胞抗凋亡能力<sup>[9,24]</sup>。MAPK 通路的 p38 和 JNK 分支在炎性状态被激活,使多个转录因子和细胞周期调控蛋白磷酸化,如 c-Jun、c-Fos 和 BCL2 家族蛋白等,从而促进癌细胞增殖、抑制凋亡、促进细胞迁移和侵袭<sup>[24]</sup>。

## 2.7 HADH 经非经典 Wnt 通路作用于癌细胞

COAD 细胞中,HADH 与结肠癌恶性程度密切相关。HADH 作为非经典 Wnt 通路靶基因,参与激活非经典 Wnt 信号通路,并受 Wnt5a, Wntless, 受体酪氨酸激酶样孤儿受体 2, Dishevelled 2, 激活转录因子 2 和激活转录因子 4 的调控,参与癌细胞增殖和迁移过程<sup>[12]</sup>。Wnt 蛋白家族成员 Wnt5a 与细胞膜受体 Frizzled 结合,激活蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)和磷脂酶 C,影响胶质瘤细胞增殖、侵袭和转移<sup>[25]</sup>。PKC 激活可导致钙离子( $\text{Ca}^{2+}$ )释

放和核因子 AT 核转位,从而调控基因转录<sup>[25]</sup>。此外,非经典 Wnt 信号通路的激活与 T 淋巴细胞浸润减少相关,并通过 PI3K/Akt 通路提高乳腺癌细胞耐药性,利于乳腺癌细胞增殖转移<sup>[21-23]</sup>。

### 3 问题与展望

目前研究表明 HADH 在癌中具有一定作用,但研究方向多局限在脂质代谢方面,应予以拓展。第一:HADH 与文中提及多种信号通路存在关联,但现有研究多停留在 HADH 与通路相关基因共表达层面,尚未对其间的深入联系做出探索,例如 HADH 与通路中关键蛋白之间是否存在直接物化作用,是否存在中间通路或蛋白分子,是否可建立起完整的上下游通路等。第二:HADH 在代谢层面间接影响细胞通路的阐述尚不明确。HADH 作为脂肪酸代谢的关键酶,其代谢原料和产物在细

胞内的浓度变动亦影响细胞生理活动,多数细胞信号通路变动与此相关,但尚未有研究具体指出何种小分子可产生上述效应。第三:HADH 对癌细胞的调控作用存在组织特异性,在不同癌中可有截然相反的表现,目前尚无详细的解释。现有研究中不同癌聚焦于不同的信号通路,而 HADH 是否在不同癌中通过同一特定信号通路产生相似作用尚待探索。此外,HADH 是否调控更多肿瘤的发生发展,以及 HADH 是否与更多的信号通路、代谢机制有关系,均值得探索。第四:HADH 在各癌中是否能在各种免疫调节剂的临床试验和个体化治疗中发挥作用还有待观察,尽管 HADH 在癌组织中存在异常表达现象,但其在人体尿液和血液中的含量情况尚知之甚少,HADH 能否作为可靠的癌标志物还需要大量的研究证明。因此,对 HADH 在癌中作用机制值得进一步研究。

### 参考文献:

- [1] Long W, Wang YB, Qu PF, *et al.* Functional analysis of HADH c.99C>G shows that the variant causes the proliferation of pancreatic islets and leu-sensitive hyperinsulinaemia[J]. *J Genet*, 2022, 101: 44-51. doi: 10.1007/s12041-022-01381-y.
- [2] Ringel AE, Drijvers JM, Baker GJ, *et al.* Obesity shapes metabolism in the tumor microenvironment to suppress anti-tumor immunity[J]. *Cell*, 2020, 183: 1848-1866. doi:10.1016/j.cell.2020.11.009.
- [3] Alrob OA, Sankaralingam S, Ma C, *et al.* Obesity-induced lysine acetylation increases cardiac fatty acid oxidation and impairs insulin signalling[J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 103: 485-497. doi:10.1093/cvr/cvu156.
- [4] Yang M, Liu K, Chen P, *et al.* Bromodomain-containing protein 4 as an epigenetic regulator of fatty acid metabolism genes and ferroptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13: 912-920. doi:10.1038/s41419-022-05344-0.
- [5] Vajravelu ME, Chai J, Krock B, *et al.* Congenital hyperinsulinism and hypopituitarism attributable to a mutation in FOXA2[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103: 1042-1047. doi:10.1210/je.2017-02157.
- [6] Wilkins OM, Titus AJ, Gui J, *et al.* Genome-scale identification of microRNA-related SNPs associated with risk of head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Carcinogenesis*, 2017, 38: 986-993. doi: 10.1093/carcin/bgx056.
- [7] Shen C, Song YH, Xie Y, *et al.* Downregulation of HADH promotes gastric cancer progression via Akt signaling pathway[J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 76279-76289. doi:10.18632/oncotarget.19348.
- [8] Jiang H, Chen H, Wan P, *et al.* Decreased expression of HADH is related to poor prognosis and immune infiltration in kidney renal clear cell carcinoma[J]. *Genomics*, 2021, 113: 3556-3564. doi: 10.1016/j.ygeno.2021.08.008.
- [9] Nwosu ZC, Battello N, Rothley M, *et al.* Correction to: liver cancer cell lines distinctly mimic the metabolic gene expression pattern of the corresponding human tumours. *J Exp Clin Cancer Res*. 2018, 37: 267-271. doi: 10.1186/s13046-018-0939-4.
- [10] Kim DH, Lee KE. Discovering breast cancer biomarkers candidates through mRNA expression analysis based on the cancer genome atlas database[J]. *J Pers Med*, 2022, 12: 1753-1762. doi:10.3390/jpm12101753.
- [11] Zhang W, Liu B, Wu S, *et al.* TMT-based comprehensive proteomic profiling identifies serum prognostic signatures



- of acute myeloid leukemia [J]. *Open Med*, 2023, 18: 20220602. doi:10.1515/med-2022-0602.
- [12] Voloshannko O, Schwartz U, Kranz D, *et al.*  $\beta$ -catenin-independent regulation of Wnt target genes by RoR2 and ATF2/ATF4 in colon cancer cells[J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 3178-3185. doi:10.1038/s41598-018-20641-5.
- [13] Wang R, Li J, Zhou X, *et al.* Single-cell genomic and transcriptomic landscapes of primary and metastatic colorectal cancer tumors [J]. *Genome Med*, 2022, 14: 93-101. doi:10.1186/s13073-022-01093-z
- [14] 胡晓, 郭然, 张旭光. PPAR $\alpha$  缺失加重乙醇诱导的小鼠胃黏膜慢性损伤[J]. *基础医学与临床*, 2023, 43: 1505-1511. doi: 10.16352/j.issn.1001-6325.2023.10.1505.
- [15] Zhou X, Fang D, Liu H, *et al.* PMN-MDSCs accumulation induced by CXCL1 promotes CD8 T cells exhaustion in gastric cancer [J]. *Cancer Lett*, 2022, 532: 215598. doi:10.1016/j.canlet.2022.215598.
- [16] Bakshi HA, Quimn GA, Nasef MM, *et al.* Crocin inhibits angiogenesis and metastasis in colon cancer via TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B/VEGF pathways [J]. *Cells*, 2022, 11: 1502-1513. doi:10.3390/cells11091502.
- [17] Leibinger M, Zeitler C, Gobrecht P, *et al.* Transneuronal delivery of hyper-interleukin-6 enables functional recovery after severe spinal cord injury in mice[J]. *Nat Commun*, 2021, 12: 391-395. doi:10.1038/s41467-020-20112-4.
- [18] Ham IH, Wang L, Lee D, *et al.* Curcumin inhibits the cancer-associated fibroblast-derived chemoresistance of gastric cancer through the suppression of the JAK/STAT3 signaling pathway[J]. *Int J Oncol*, 2022, 61:85-93. doi: 10.3892/ijo.2022.5375.
- [19] 牛世伟, 苏韞, 龚红霞, 等. 胃癌患者血清 IL-1 的升高和癌组织 JAK2/STAT3 信号通路的激活[J]. *基础医学与临床*, 2022, 42:401-405. doi: 10.16352/j.issn.1001-6325.2022.03.035.
- [20] Shiraiwa K, Matsuse M, Nakazawa Y, *et al.* JAK/STAT3 and NF- $\kappa$ B signaling pathways regulate cancer stem-cell properties in anaplastic thyroid cancer cells[J]. *Thyroid*, 2019, 29: 674-682. doi:10.1089/thy.2018.0212.
- [21] Dunn S, Eberlein C, Yu J, *et al.* AKT-mTORC1 reactivation is the dominant resistance driver for PI3K $\beta$ /AKT inhibitors in PTEN-null breast cancer and can be overcome by combining with Mcl-1 inhibitors[J]. *Oncogene*, 2022, 41: 5046-5060. doi:10.1038/s41388-022-02482-9.
- [22] Abdullah ML, Al-shabanah O, Hassan Z K, *et al.* Eugenol-induced autophagy and apoptosis in breast cancer cells via PI3K/AKT/FOXO3a pathway inhibition[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22:9243-9250. doi:10.3390/ijms22179243.
- [23] Sun Y, Zhu L, Liu P, *et al.* ZDHHC2-mediated AGK palmitoylation activates AKT-mTOR signaling to reduce sunitinib sensitivity in renal cell carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2023, 83: 2034-2051. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-22-3105.
- [24] Biswas PK, Kwak Y, Kim A, *et al.* TTYH3 modulates bladder cancer proliferation and metastasis via FGFR1/H-Ras/A-Raf/MEK/ERK pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23:10496-10507 doi:10.3390/ijms231810496.
- [25] Chen T, Zhang F, Liu J, *et al.* Dual role of WNT5A in promoting endothelial differentiation of glioma stem cells and angiogenesis of glioma derived endothelial cells[J]. *Oncogene*, 2021, 40: 5081-5094. doi:10.1038/s41388-021-01922-2.