

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2021.08.005

· 基础研究 ·

沉默 calnexin 对舌鳞状细胞癌细胞增殖、侵袭和迁移的影响

钟齐健¹, 金婷婷², 彭毓³, 陈伟雄², 李劲松³

1. 中国科学院大学深圳医院(光明)口腔科, 广东 深圳(518106); 2. 广州中医药大学附属深圳市龙岗中心医院口腔科, 广东 深圳(518116); 3. 中山大学孙逸仙纪念医院口腔颌面外科, 广东 广州(510120)

【摘要】 目的 探讨沉默内质网应激相关蛋白 calnexin 对舌鳞状细胞癌细胞增殖、侵袭和迁移的影响。方法 将 calnexin siRNA 转染到舌鳞状细胞癌细胞 SCC-9 和 SCC-25 中, 采用 qRT-PCR 检测 calnexin 表达情况; Western blot 实验进一步验证 calnexin siRNA 沉默效果。通过 CCK-8 实验检测沉默 calnexin 对舌鳞状细胞癌细胞增殖的影响; 运用 Transwell 法检测沉默 calnexin 对细胞侵袭和迁移能力的影响。结果 qRT-PCR 显示 calnexin siRNA 能够有效沉默 calnexin 的表达; Western blot 实验进一步证实 calnexin siRNA 对 calnexin 的沉默效果。CCK-8 实验显示沉默 calnexin 表达的第 4 天, 第 5 天能够抑制舌鳞状细胞癌细胞的增殖, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); Transwell 实验提示沉默 calnexin 的表达能够抑制舌鳞状细胞癌细胞的侵袭和迁移 ($P < 0.001$)。结论 沉默 calnexin 可抑制舌鳞状细胞癌细胞的增殖、侵袭和迁移。

【关键词】 内质网应激; calnexin; 舌鳞状细胞癌; SCC-9 细胞株; SCC-25 细胞株; 增殖; 侵袭; 迁移; siRNA; 治疗靶点

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2021)08-0535-06

开放科学(资源服务)标识码(OSID)

【引用著录格式】 钟齐健, 金婷婷, 彭毓, 等. 沉默 calnexin 对舌鳞状细胞癌细胞增殖、侵袭和迁移的影响[J]. 口腔疾病防治, 2021, 29(8): 535-540. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2021.08.005.

The effect of silencing the endoplasmic reticulum stress-related protein calnexin on the proliferation, invasion, and migration of tongue squamous cell carcinoma cells ZHONG qijian¹, JIN Tingting², PENG Yu³, CHEN Weixiong², LI Jinsong³.

1. Department of Stomatology, University of Chinese Academy Sciences-Shenzhen Hospital, Shenzhen 518106, China; 2. Department of Stomatology, Longgang District Central Hospital, Affiliated to Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Shenzhen 518116, China; 3. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Sun Yat-Sen Memorial Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510120, China

Corresponding author: LI Jinsong, Email: lijinsong1967@163.com, Tel: 86-20-81332471; CHEN Weixiong, Email: 453797451@qq.com, Tel: 86-755-28360713

【Abstract】 Objective To investigate the effect of silencing the endoplasmic reticulum stress-related protein calnexin on the proliferation, invasion, and migration of tongue squamous cell carcinoma cells. **Methods** Calnexin siRNA was transfected into SCC-9 and SCC-25 tongue squamous cell carcinoma cells, and the expression of calnexin was detected by qRT-PCR. The silencing effect of calnexin siRNA was further verified by Western blotting. CCK-8 assay was applied to detect the effect of silencing calnexin on the proliferation of tongue squamous cell carcinoma cells; Transwell assay was used to detect the effect of silencing calnexin on the invasion and migration of tongue squamous cell carcinoma cells. **Results** qRT-PCR showed that calnexin siRNA could effectively downregulate the expression of calnexin.

【收稿日期】 2021-01-25; **【修回日期】** 2021-03-01

【基金项目】 国家自然科学基金项目(82002861); 广东省基础与应用基础研究基金(2019A1515110124); 中国博士后科学基金资助项目(2019M663114)

【作者简介】 钟齐健, 主治医师, 硕士, Email: 546276915@qq.com

【通信作者】 李劲松, 教授, 博士, Email: lijinsong1967@163.com, Tel: 86-20-81332471; 陈伟雄, 主治医师, 博士, Email: 453797451@qq.com, Tel: 86-755-28360713

Western blot analysis further confirmed the silencing effect of calnexin siRNA on calnexin. The CCK-8 assay showed that silencing calnexin expression on the 4th and 5th days could inhibit the proliferation of tongue squamous cell carcinoma cells, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). The Transwell assay showed that knockdown of calnexin could inhibit the invasion and migration of tongue squamous cell carcinoma cells ($P < 0.001$). **Conclusion** Knockdown of calnexin can inhibit the proliferation, invasion, and migration of tongue squamous cell carcinoma cells.

【Key words】 endoplasmic reticulum stress; calnexin; tongue squamous cell carcinoma; SCC-9 cells; SCC-25 cells; proliferation; invasion; migration; siRNA; therapeutic target

J Prev Treat Stomatol Dis, 2021, 29(8): 535-540.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from National Natural Science Foundation of China (No. 82002861); Guangdong Basic and Applied Basic Research Foundation (No. 2019A1515110124); China Postdoctoral Science Foundation (No. 2019M663114).

舌鳞状细胞癌是最常见的口腔癌。尽管近年来影像诊断、外科治疗、放射治疗和化学治疗等方面取得了长足进步,但舌鳞状细胞癌患者的5年生存率仅略有提高^[1-2]。舌鳞状细胞癌的具体发病机制尚未完全阐明,因此揭示舌鳞状细胞癌发生发展的具体机制并提供相应的治疗策略十分重要。内质网是一种重要的细胞器,在蛋白质折叠和质量控制中起着至关重要的作用^[3]。内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)是由内质网中未折叠或错误折叠蛋白质的不断积累所引起的,而未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)则可以减少转位到内质网内腔的蛋白质数量,增加内质网的转位和增强内质网的蛋白质折叠能力以保护细胞免受过于强烈的ERS反应^[4]。ERS可以引起多种应激蛋白的表达上调,如葡萄糖调节蛋白78(glucose-regulated protein 78, GRP78)和葡萄糖调节蛋白94(glucose-regulated protein 94, GRP94)、钙结合伴侣凝集素 calnexin 和 Calreticulin 以及底物特异性伴侣蛋白等^[5]。ERS蛋白在许多肿瘤类型中都有上调,包括结直肠癌^[6]、乳腺癌^[7]、肺癌^[8]、肝癌^[9]和前列腺癌^[10]等。目前公认的ERS信号通路包括蛋白激酶R样内质网激酶(protein kinase R-like endoplasmic reticulum kinase, PERK)-真核翻译起始因子2a(eukaryotic translation initiation factor 2a, eIF2a)-转录激活子4(activating transcription factor 4, ATF4)-C/EBP同源蛋白(C/EBP homoiogousprotein, CHOP)、肌醇酶1(inositol-requiring enzyme 1, IRE1)-CHOP、转录激活子6(activating transcription factor 6, ATF6)-CHOP这3条^[11]。在口腔癌中,有文献报道其中一个ERS相关蛋白 calnexin 表达上调^[12]。在大规模组织标本筛选发

现舌鳞状细胞癌中 calnexin 较癌旁组织高表达,而近期发现 calnexin 可控制线粒体的位置和呼吸链反应^[13]。结合本课题组前期在线粒体动力学的研究基础^[14],笔者通过干预ERS蛋白 calnexin 的表达以检测舌鳞状细胞癌细胞的生物学功能变化,包括细胞增殖、侵袭和迁移,以揭示 calnexin 蛋白在舌鳞状细胞癌发生发展中的作用。

1 材料和方法

1.1 主要试剂和设备

舌鳞状细胞癌细胞系 SCC-9 和 SCC-25 购自美国模式培养物集存库(American type culture collection, ATCC);DMEM-F12(Gibco,美国);胎牛血清(BI,以色列);calnexin 干扰序列和对照序列(苏州吉玛基因股份有限公司,中国);RNA 提取试剂 Trizol(Life Technologies,美国);Lipofectamine 3 000(Invitrogen,美国);实时荧光定量PCR(qRT-PCR)试剂盒和反转录试剂(TaKaRa,日本);calnexin 和内参 GAPDH 引物(苏州泓迅生物科技有限公司,中国);蛋白酶抑制剂(Solarbio,中国);RIPA 缓冲液(Sigma,美国);calnexin 蛋白多克隆兔抗人抗体(Abcam,英国);GAPDH 蛋白抗体、羊抗兔二抗(Proteintech,中国),CCK-8 试剂(Dojindo,日本),Transwell 小室及基质胶(Corning,美国)。实时荧光定量PCR仪(LightCycler 480, Roche,德国);WB 曝光机(Mini Chemi 610,北京赛智创业科技有限公司,中国);酶标仪(Multiskan MK3,苏州赛恩斯仪器有限公司,中国);相机(BX63, Olympus,日本)。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养及分组 用含10%胎牛血清的DMEM-F12培养基培养细胞 SCC-9 和 SCC-25。培

养条件:体积分数5% CO₂, 37 ℃, 饱和湿度。隔天换液1次,待细胞铺满瓶底时传代。按转染试剂盒说明对对数生长期细胞进行转染,分为 calnexin 对照序列组(NC)和干扰组(si-CNX),其中实验证实 si-CNX1 和 si-CNX2 能够有效敲低 calnexin 的表达,NC 和 si-CNX 序列如下表1。

表1 Calnexin 对照序列和干扰序列

Table 1 Calnexin control and interference sequences

	Direction	Sequences
NC	Positive-sense strand	5'-UUCUCCGAACGUGUCACGUTT-3'
	Antisense strand	5'-ACGUGACACGUUCGGAGAATT-3'
si-CNX1	Positive-sense strand	5'-CAAGGUUACUACAAAGCUTT-3'
	Antisense strand	5'-AGCUUUGUAAGUAAACCUUGTT-3'
si-CNX2	Positive-sense strand	5'-CCAAGCCUCUCAUUGUUCATT-3'
	Antisense strand	5'-UGAACAAUGAGAGGCUUGTT-3'

1.2.2 采用 qRT-PCR 检测 calnexin 表达 各组细胞转染培养 48 h 后,用细胞裂解液裂解,提取总 RNA,并用紫外分光光度计检测总 RNA 纯度。将总 RNA 用试剂盒逆转录为 cDNA,以引物序列为模板,用实时荧光定量 PCR 仪扩增。引物序列如下表2。根据制造商的说明,qRT-PCR 是使用 SYBR Green Real-time PCR Master Mix (ReverTra Ace, Toyobo) 和 LightCycler 480 (Roche, Basel, Switzerland) 进行的。对照组的相对表达水平设为1,各组样品设3个复孔,采用 2^{-ΔΔCt} 法对细胞中 calnexin 表达量进行计算。

表2 qRT-PCR 引物序列

Table 2 Sequences of the qRT-PCR primers

	Direction	Sequences
Calnexin	Upstream	5'-GAAGGGAAGTGGTTGCTGTG-3'
	Downstream	5'-CGTCTTCTTGGCTTTGGAT-3'
GAPDH	Upstream	5'-GGACCTGACCTGCCGTCTAG-3'
	Downstream	5'-GTAGCCAGGATGCCCTTGA-3'

1.2.3 蛋白提取以及 Western blot 实验 用 PBS 冲洗细胞 5 min,一共3次。加入含有蛋白酶抑制剂的 RIPA 缓冲液。在 4 ℃下将细胞溶解 0.5 h,刮下样品并在 4 ℃下以 12 000 rpm 的速度离心 20 min,收集上清液作为总蛋白。蛋白质提取物通过 8% SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳转移到聚偏二氟乙烯膜,用抗人 calnexin 抗体(浓度 1:2 000)、GAPDH 抗体(浓度 1:2 000),在 4 ℃冰箱中孵育过夜,然后与过氧化物酶结合的二抗结合,通过化学发光观察条

带,分析条带的灰度值。

1.2.4 细胞增殖实验 经过转染实验后,收集细胞并按 10 000 个细胞/孔种入 96 孔板中。所有的细胞都培养 24 h 后使用 CCK 8 试剂测定 1、2、3、4、5 d 的活细胞数。检测前去除每个孔的培养基,添加 10 μL CCK 8 和 90 μL DMEM/F12 的混合物,继续培养 2.5 h 后,用酶标仪测量 A450 nm 处的吸光度值。

1.2.5 Transwell 法检测细胞迁移能力 各组细胞培养 24 h 后进行转染实验,转染 24 h 后,将溶于 200 μL 无血清培养基中的 2 × 10⁴ 个 SCC-9 和 SCC-25 细胞分别接种于 8 mm 直径的 Transwell 小室中,24 孔板下室加入含 10% 胎牛血清的 DMEM-F12 培养基,37 ℃、体积分数为 5% CO₂ 细胞培养箱中恒温培养 24 h。各小室用棉签去除细胞悬液,PBS 冲洗 2 次,4%多聚甲醛固定 20 min,0.1%结晶紫染色 20 min,显微镜下随机挑选 5 个视野拍照计数穿膜细胞。

1.2.6 Transwell 法检测细胞侵袭能力 取基质胶,4 ℃解冻后用无血清培养液稀释,平铺于 Transwell 小室上室,过夜风干备用。其余步骤同 1.2.5。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 21.0 统计软件分析数据,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验,*P* < 0.05 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 siRNA 干预 calnexin 基因表达

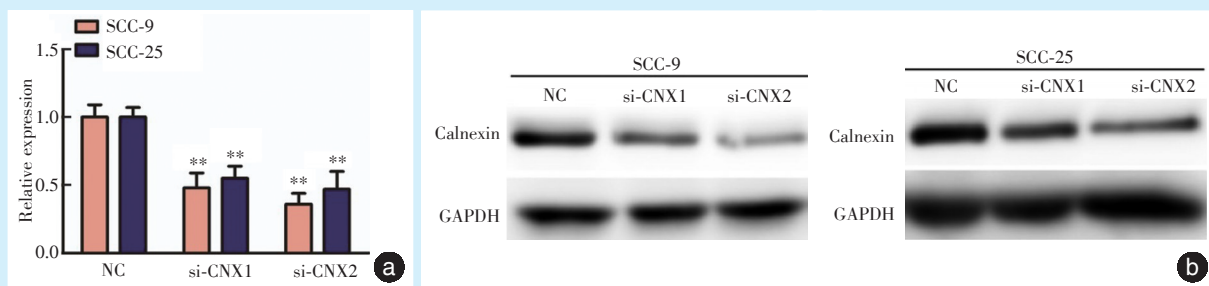
qRT-PCR 检测发现,SCC-9 和 SCC-25 细胞的干扰组 si-CNX1 和 si-CNX2 中 calnexin mRNA 表达量较 NC 组下调,差异有统计学意义(*P* < 0.001,图 1a)。Western blot 结果也显示 SCC-9 和 SCC-25 细胞的干扰组 si-CNX1 和 si-CNX2 中 calnexin 蛋白表达量下降(图 1b)。

2.2 沉默 calnexin 对细胞增殖能力的影响

与 NC 组相比,si-CNX1 和 si-CNX2 组 SCC-9 细胞的增殖速度在第 4 天减慢,差异有统计学意义(*P* < 0.01),在第 5 天增殖速度进一步减慢(图 2a, *P* < 0.001);在 SCC-25 细胞中 si-CNX1 和 si-CNX2 组增殖速度也是在第 4 天(*P* < 0.01)和第 5 天较 NC 组减慢(图 2b, *P* < 0.001)。

2.3 沉默 calnexin 对细胞侵袭和迁移能力的影响

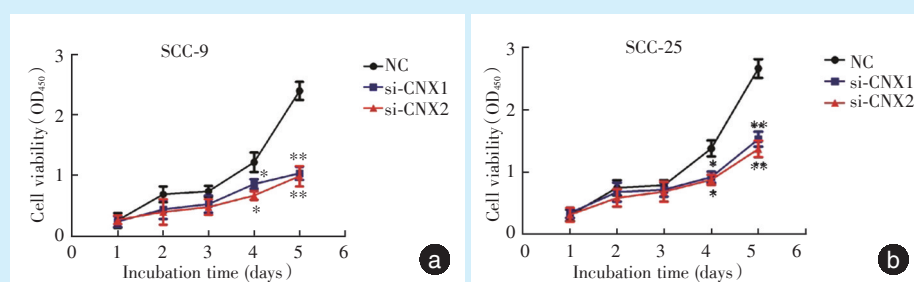
与 NC 组相比,si-CNX1 和 si-CNX2 组 SCC-9 细胞的侵袭和迁移能力减弱(图 3a),差异有统计学意义(*P* < 0.001);同样,与 NC 组相比,si-CNX1 和 si-



a: qRT-PCR showing calnexin expression, **: $P < 0.001$ vs. NC; b: Western blots showing calnexin expression

Figure 1 Expression of calnexin in tongue squamous cell carcinoma cells transfected with siRNA

图1 Calnexin siRNA 转染舌鳞状细胞癌细胞后 calnexin 的表达



a: the proliferation of SCC-9 cells was detected using a CCK-8 assay; b: the proliferation of SCC-25 cells was detected using a CCK-8 assay; *: $P < 0.01$ vs. NC; **: $P < 0.001$ vs. NC

Figure 2 Knockdown of calnexin inhibited the proliferation of tongue squamous cell carcinoma cells

图2 沉默 calnexin 基因能够抑制舌鳞状细胞癌细胞的增殖

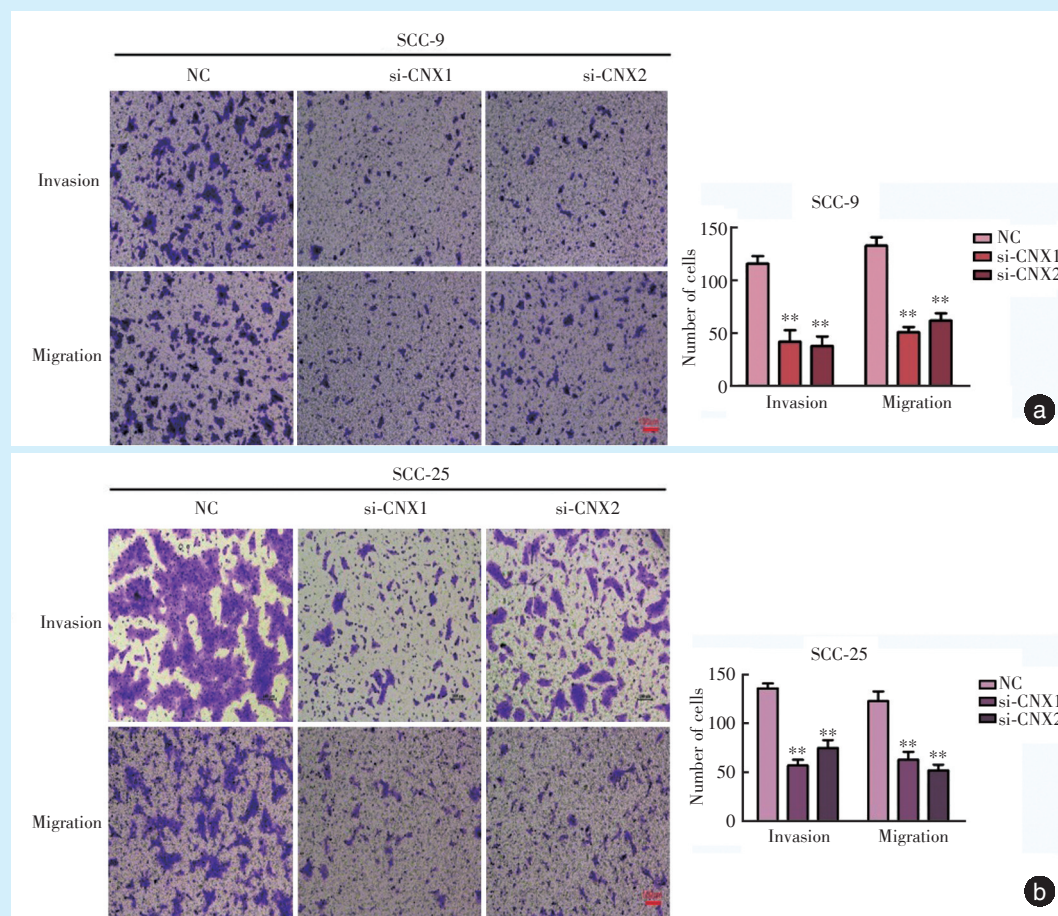
CNX2组 SCC-25 细胞的侵袭和迁移能力也减弱(图 3b), 差异有统计学意义($P < 0.001$)。

3 讨论

内质网是蛋白质合成的重要细胞器, 功能包括跨膜和分泌性蛋白质折叠、脂质生物合成、药物解毒、钙储存和信号传导等。在稳定状态下, 内质网蛋白折叠机制可以轻而易举满足肿瘤细胞的需求。然而, 如果错误折叠的蛋白质积累超过可耐受的阈值, 未折叠蛋白反应将被触发以提高内质网蛋白质折叠能力。如果未折叠蛋白反应调节失败, 细胞将会走向凋亡^[15]。内质网应激在肿瘤中普遍存在, 与肿瘤进展和化疗耐药密切相关, 耐受持续内质网应激的能力增强了肿瘤细胞的生存和发展。研究发现在舌鳞状细胞癌中同样存在内质网应激, 且线粒体分裂在内质网应激中具有重要的调控作用^[14]。近期又有学者发现内质网应激蛋白 calnexin 可以控制线粒体位置和呼

吸链反应^[13]。在本研究中, 沉默 calnexin 的表达可抑制舌鳞状细胞癌的增殖、侵袭和迁移能力, 揭示了内质网应激在舌鳞状细胞癌进展中具有关键作用。

钙是一种参与蛋白质修饰、蛋白质折叠、细胞存活和死亡信号传导等过程的常见信号分子, 它储存在内质网中, 在内质网中受到钙结合的内质网伴侣蛋白 Calreticulin 和 calnexin 的调节。calnexin 是内质网上的 I 型整合膜蛋白, 具有辅助蛋白质折叠、监控内质网蛋白折叠质量和调节内质网应激等作用^[16]。一项肺癌患者队列研究的结果提示 calnexin 可能是肺癌血清诊断标志物^[17]。此外, calnexin 蛋白水平可能成为 5FU 化疗 II/III 期结直肠癌患者不良临床预后的一个新指标。体外研究进一步证实 calnexin 对结直肠癌细胞生长增殖的重要性, 也证明了下调 calnexin 的表达可以提高结直肠癌对 5FU 化疗的敏感性^[18]。沉默 calnexin 基因可显著抑制胃癌细胞的增殖和提高细胞凋亡



a: knockdown of calnexin inhibited the invasion and migration of SCC-9 cells ($\times 100$); b: knockdown of calnexin inhibited the invasion and migration of SCC-25 cells ($\times 100$); **: $P < 0.001$ vs. NC

Figure 3 Knockdown of calnexin inhibited the invasion and migration of tongue squamous cell carcinoma cells

图3 沉默 calnexin 基因能够抑制舌鳞状细胞癌细胞的侵袭和迁移

率^[19]。孙为增等^[20]在肾母细胞瘤中的研究提示沉默 calnexin 可诱发内质网应激,通过激活 JNK 通路从而促进肿瘤细胞的凋亡。用 calnexin 中和抗体下调 calnexin 的表达,发现肝癌细胞的增殖以及乳腺癌细胞和肝癌细胞的肺转移均被抑制^[21]。因此,calnexin 可能通过调节内质网应激影响肿瘤细胞的生物学功能。

研究者发现 calnexin 在口腔鳞状细胞癌组织中的表达显著上调,而且 calnexin 的高表达与口腔鳞癌患者预后不良呈正相关,其具体机制可能与免疫逃逸有关^[12]。Alam 等^[22]发现支架基质附着区结合蛋白 1 (scaffold matrix attachment region binding protein 1, SMAR1) 通过下调 calnexin 促进肿瘤细胞表面主要组织相容性复合体 1 (major histocompatibility complex 1, MHC I) 的表达升高,抑制肿瘤的增长。然而,上述研究侧重于从免疫学角度探究

calnexin 的功能和具体机制,并未揭示 calnexin 的直接生物学功能。在本研究中,通过 siRNA 敲低 calnexin 的表达,并在 mRNA 水平和蛋白水平证实了 calnexin 的沉默效果。CCK8 实验结果提示下调 calnexin 的表达能够抑制舌鳞状细胞癌细胞的增殖,Tranwell 实验则证实沉默 calnexin 的表达能够显著抑制舌鳞状细胞癌细胞的侵袭和转移。calnexin 可能是舌鳞状细胞癌新的治疗靶点。

[Author contributions] Zhong QJ performed the experiments, analyzed the data, and wrote the article. Jin TT, Peng Y revised the article. Chen WX, Li JS designed the study. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] Zaroni DK, Montero PH, Migliacci JC, et al. Survival outcomes after treatment of cancer of the oral cavity (1985-2015)[J]. Oral Oncol, 2019, 90: 115-121. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019. 02.001.

- [2] 王安训. 表观遗传与口腔鳞状细胞癌[J]. 口腔疾病防治, 2020, 28(10): 613-622. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2020.10.001.
Wang AX. Epigenetic and oral squamous cell carcinoma[J]. J Prev Treat Stomatol Dis, 2020, 28(10): 613 - 622. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2020.10.001.
- [3] Wang Y, Wang K, Jin Y, et al. Endoplasmic reticulum proteostasis control and gastric cancer[J]. Cancer Lett, 2019, 449: 263-271. doi: 10.1016/j.canlet.2019.01.034.
- [4] Saito A, Imaizumi K. Unfolded protein response-dependent communication and contact among endoplasmic reticulum, mitochondria, and plasma membrane[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(10): 3215. doi: 10.3390/ijms19103215.
- [5] Siwecka N, Rozpędek W, Pytel D, et al. Dual role of endoplasmic reticulum stress - mediated unfolded protein response signaling pathway in carcinogenesis[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(18): 4354. doi: 10.3390/ijms20184354.
- [6] Cheng X, Feng H, Wu H, et al. Targeting autophagy enhances apatinib-induced apoptosis via endoplasmic reticulum stress for human colorectal cancer[J]. Cancer Lett, 2018, 431: 105 - 114. doi: 10.1016/j.canlet.2018.05.046.
- [7] Chen X, Iliopoulos D, Zhang Q, et al. XBP1 promotes triple-negative breast cancer by controlling the HIF1 α pathway[J]. Nature, 2014, 508(7494): 103-107. doi: 10.1038/nature13119.
- [8] Kwon D, Koh J, Kim S, et al. Overexpression of endoplasmic reticulum stress - related proteins, XBP1s and GRP78, predicts poor prognosis in pulmonary adenocarcinoma[J]. Lung Cancer, 2018, 122: 131-137. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.06.005.
- [9] Qin XY, Su T, Yu W, et al. Lipid desaturation-associated endoplasmic reticulum stress regulates MYCN gene expression in hepatocellular carcinoma cells[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(1): 66. doi: 10.1038/s41419-020-2257-y.
- [10] Sheng X, Nenseth HZ, Qu S, et al. IRE1 α -XBP1s pathway promotes prostate cancer by activating c-MYC signaling[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 323. doi: 10.1038/s41467-018-08152-3.
- [11] Oakes S. Endoplasmic reticulum stress signaling in cancer cells [J]. Am J Pathol, 2020, 190(5): 934 - 946. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.01.010.
- [12] Chen Y, Ma D, Wang X, et al. calnexin impairs the antitumor immunity of CD4(+) and CD8(+) T cells[J]. Cancer Immunol Res, 2019, 7(1): 123-135. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0124.
- [13] Gutiérrez T, Qi H, Yap MC, et al. The ER chaperone calnexin controls mitochondrial positioning and respiration[J]. Sci Signal, 2020, 13(638): eaax6660. doi: 10.1126/scisignal.aax6660.
- [14] Tian T, Lv X, Pan G, et al. Long noncoding RNA MPRL promotes mitochondrial fission and cisplatin chemosensitivity *via* disruption of pre-miRNA processing[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(12): 3673-3688. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2739.
- [15] Wang M, Kaufman RJ. The impact of the endoplasmic reticulum protein - folding environment on cancer development[J]. Nat Rev Cancer, 2014, 14(9): 581-597. doi: 10.1038/nrc3800.
- [16] Forrester A, De Leonibus C, Grumati P, et al. A selective ER-phagy exerts procollagen quality control *via* a calnexin - FAM134B complex[J]. EMBO J, 2019, 38(2): e99847. doi: 10.15252/emboj.201899847.
- [17] Kobayashi M, Nagashio R, Jiang SX, et al. calnexin is a novel serodiagnostic marker for lung cancer[J]. Lung Cancer, 2015, 90(2): 342-345. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.08.015.
- [18] Ryan D, Carberry S, Murphy ÁC, et al. calnexin, an ER stress-induced protein, is a prognostic marker and potential therapeutic target in colorectal cancer[J]. J Transl Med, 2016, 14(1): 196. doi: 10.1186/s12967-016-0948-z.
- [19] 张晓海, 张洪涛, 胡孝定, 等. 沉默 calnexin 基因表达对胃癌细胞 SGC-7901 内质网应激凋亡及其信号通路的影响[J]. 浙江医学, 2017, 39(4): 259 - 262, 276. doi: 10.12056/j.issn.1006 - 2785.2017.39.4.2016-1304.
Zhang XH, Zhang HT, Hu XD, et al. Effects of calnexin silencing on endoplasmic reticulum stress-apoptosis and its signaling pathway in gastric cancer cell line SGC - 7901[J]. Zhejiang Med J, 2017, 39(4): 259 - 262, 276. doi: 10.12056/j.issn.1006 - 2785.2017.39.4.2016-1304.
- [20] 孙为增, 林国雄, 林海. 沉默钙连蛋白对人肾母细胞瘤细胞凋亡及内质网应激、JNK 信号通路的影响[J]. 山东医药, 2017, 57(40): 22-25. doi: 10.3969/j.issn.1002-266X.2017.40.006.
Sun WZ, Lin GX, Lin H. Effects of silencing calnexin on apoptosis, endoplasmic reticulum stress, and JNK signaling pathway of human nephroblastoma cells[J]. Shandong Med J, 2017, 57(40): 22 - 25. doi: 10.3969/j.issn.1002-266X.2017.40.006.
- [21] Ros M, Nguyen AT, Chia J, et al. ER-resident oxidoreductases are glycosylated and trafficked to the cell surface to promote matrix degradation by tumour cells[J]. Nat Cell Biol, 2020, 22(11): 1371-1381. doi: 10.1038/s41556-020-00590-w.
- [22] Alam A, Taye N, Patel S, et al. SMAR1 favors immunosurveillance of cancer cells by modulating calnexin and MHC I expression[J]. Neoplasia, 2019, 21(10): 945 - 962. doi: 10.1016/j.neo.2019.07.002.

(编辑 罗燕鸿)



官网



公众号