

综述 DOI:10.13406/j.cnki.cxyb.003339

DYRK2 在肿瘤发生发展及预后中的研究进展

张杰¹,蒋依憬²,吴雅珣³

(1. 南通市肿瘤医院/南通大学附属肿瘤医院肿瘤内科,南通 226361; 2. 南通大学医学院病理生理学教研室,南通 226001;
3. 南通市肿瘤医院/南通大学附属肿瘤医院病理科,南通 226361)

【摘要】双特异性酪氨酸磷酸化调节激酶2(dual-specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinase 2, DYRK2)属于DYRK家族,是真核生物中一种进化保守的酶。DYRK2在不同组织及肿瘤中的表达具有较大差异。既往关于DYRK2在肿瘤中的作用报道表明DYRK2通过延长G₁期、促进细胞凋亡及抑制上皮-间充质转化来延缓肿瘤生长。近年来研究发现DYRK2亦可通过促进细胞有丝分裂、抗肿瘤凋亡、促进细胞侵袭、迁移及增强耐药而发挥促癌作用。本文就DYRK2的结构、功能及其在肿瘤发生发展中的作用及预后价值进行综述。

【关键词】双特异性酪氨酸磷酸化调节激酶2;肿瘤;文献综述

【中图分类号】R730.23

【文献标志码】A

【收稿日期】2023-02-18

Research progress of DYRK2 in tumor occurrence, development, and prognosis

Zhang Jie¹, Jiang Yijing², Wu Yaxun³

(1. Department of Oncology, Nantong Tumor Hospital/Tumor Hospital Affiliated to Nantong University;
2. Department of Pathophysiology, Medical School, Nantong University; 3. Department of Pathology,
Nantong Tumor Hospital/Tumor Hospital Affiliated to Nantong University)

【Abstract】Dual-specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinase 2(DYRK2) belongs to the DYRK family and is an evolutionarily conserved enzyme in eukaryotes. The expression of DYRK2 varies greatly in different tissues and tumors. Previous reports on the role of DYRK2 in tumors have shown that it can delay tumor growth by prolonging G₁ phase, promoting apoptosis, and inhibiting epithelial-mesenchymal transition. Recent studies have found that DYRK2 can also play a cancer-promoting role by enhancing cell mitosis, tumor apoptosis resistance, cell invasion and migration, and drug resistance. Here we present a review of the structure and function of DYRK2 as well as its roles in tumor occurrence, development, and prognosis.

【Key words】dual-specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinase 2;cancer;review

双特异性酪氨酸磷酸化调节激酶2(dual-specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinase 2, DYRK2)是DYRK家族成员之一。人类DYRK家族含DYRK1A、DYRK1B、DYRK2、DYRK3和DYRK4共5个成员,可分为2类,Ⅰ类包括DYRK1A和DYRK1B,Ⅱ类包括DYRK2、DYRK3和

作者介绍:张杰,Email:646316846@qq.com,

研究方向:血液淋巴瘤的基础与临床研究。

通信作者:吴雅珣,Email:wuyaxun@ntu.edu.cn。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:82000202);南通市科技局青年基金资助项目(编号:JCZ2022072);南通市卫健委青年基金资助项目(编号:QA2021033)。

优先出版:<https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20231007.1138.003>

(2023-10-09)

DYRK4。DYRK家族具有共同的中心激酶结构域,但各亚型间存在明显的序列差异,导致细胞定位不同。Ⅰ类成员主要定位于细胞核,Ⅱ类成员主要定位于细胞质。据报道,DYRK家族Ⅰ类成员中DYRK1B在胰腺癌和卵巢癌中具有促肿瘤作用,而DYRK1A在不同肿瘤中具有促肿瘤和抗肿瘤双重特性^[1]。DYRK2作为研究最广泛的Ⅱ类成员,最初被报道可通过调节细胞周期、凋亡、上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、干细胞发育、抑制转移等发挥抗肿瘤效应^[2]。近年来,越来越多的研究发现DYRK2在乳腺癌、卵巢癌等恶性肿瘤中可发挥促癌作用。本文从DYRK2的结构、功能及其在不同肿瘤中的作用进行综述。

1 DYRK2 的结构与功能

DYRK2 是 DYRK 家族 II 类成员中最重要的成员, 位于染色体 12q15, 含 17 069 个碱基^[3]。现有的 6 种 DYRK2 剪接变异体中, 只有 DYRK2-202 和 DYRK2-203 被分离获得, 由其转录本编码蛋白质所形成的 DYRK2 异构体通常存在于细胞质中, 但在 DNA 损伤后可转位至细胞核。DYRK 同源盒和“YxY 基序”激酶结构域是 DYRK2 及其家族其他成员共享的 2 个特征结构, 前者作为结构域中特定基序用于形成三级结构, 后者为其磷酸化提供保障。除此之外, DYRK2 还拥有 2 个 N-末端自磷酸化辅助结构域, 可为激活酪氨酸的自磷酸化提供帮助^[4]。

DYRK 家族属于人类基因组 CMGC[细胞周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent kinases, CDKs) 、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPKs) 、糖原合成酶激酶 (glycogen synthase kinase, GSKs) 和 CDK 样激酶 (CDK-like kinases, CLKs)] 超家族, 具有磷酸化酪氨酸 (tyrosine, Tyr) 、丝氨酸 (serine, Ser) 和苏氨酸 (threonine, Thr) 残基功能^[5]。生理状态下, DYRK2 在小肠、直肠 RNA 与蛋白表达水平相当, 但在其他组织器官无关联性。此外, DYRK2 还可作为 GSK3 的启动激酶以及 EDD-DDB1-VprBP E3 泛素连接酶

复合物的支架蛋白, 通过磷酸化 Ser/Thr 残基在调节基因表达、细胞周期和蛋白酶体降解方面发挥重要作用^[6]。

2 DYRK2 在肿瘤中作用机制

DYRK2 在肿瘤中的表达可能因组织及 RNA 或蛋白质水平表达而存在较大差异, 不同肿瘤细胞之间 DYRK2 的表达水平也大相径庭。虽然 DYRK2 在人类肿瘤组织中研究广泛, 但其作用机制各异, 现有的研究结果仍缺乏代表性。因此需要更多研究来进一步证实 DYRK2 在不同肿瘤的表达水平及作用价值。鉴于 DYRK2 参与调节多种癌症的发生发展, 本研究对其在不同肿瘤中的作用机制进行阐述 (表 1)。

2.1 DYRK2 通过改变细胞周期调节肿瘤细胞增殖

据报道, DYRK2 在调节肿瘤增殖中可发挥双重作用。26S 蛋白酶体作为降解细胞蛋白的复合体, 在细胞周期调控和肿瘤的发生发展中发挥重要作用。有研究发现, DYRK2 可通过调节 26S 蛋白酶体亚基 Rpt3Thr25 位点磷酸化进而调控 G₁/S、G₂/M 细胞周期转化, 将其敲除后可延迟有丝分裂进程从而减缓肿瘤细胞的增殖^[7]。DYRK2 基因敲除的小鼠异种移植模型有效地验证了这一观点。在三阴性乳腺癌 (triple negative breast cancer, TNBC) 小鼠模型中敲除 DYRK2 后其肿瘤生长效率明显降低^[7]。DYRK2 基因缺失的骨髓瘤

表 1 DYRK2 在不同肿瘤中的作用机制、表达和预后情况

肿瘤类型	分子机制/信号通路	作用	DYRK2 表达	预后	作者
乳腺癌	26S	调控蛋白酶体活性, 影响细胞增殖	高	-	Guo X 等 ^[7] 、Banerjee S 等 ^[8-9]
	c-Jun/c-Myc	调控 G ₁ /S 期, 影响细胞增殖	低	-	Taira N 等 ^[10]
	HSF1	调节细胞对蛋白毒性应激的抗性	高	差	Moreno R 等 ^[11]
	SNAIL	调控 EMT, 影响侵袭和迁移	低	差	Mimoto R 等 ^[12]
	KLF4	调控乳腺癌干细胞	-	-	Mimoto R 等 ^[13]
	-	-	高	好	Enomoto Y 等 ^[14]
	mTORC1	调控 mTOR, 影响对依维莫司的敏感性	低	好	Mimoto R 等 ^[15]
	CDK14	影响细胞增殖和侵袭	低	-	Imawari Y 等 ^[16]
结直肠癌	E-cadherin	调控 EMT, 影响侵袭和迁移	低	差	Yan HY 等 ^[17] 、Ito D 等 ^[18]
	miR-622	通过 3'UTR 影响细胞增殖	-	-	Wang Y 等 ^[19]
	DNMT	影响细胞增殖	-	-	Kumamoto T 等 ^[20]
肺癌	-	驱动基因致癌	高	-	Koike C 等 ^[21]
	-	-	高	好	Yamashita SI 等 ^[22] 、Shin-ichi Y 等 ^[23]
	SIAH2	调控 STAT3	低	-	Moreno P 等 ^[24] 、Müller S 等 ^[25]
脑胶质瘤	PI3K/AKT/GSK3 β	调控 EMT, 影响侵袭和迁移	低	差	Shen YF 等 ^[26]
胃癌	LC3-II/Beclin1	调控细胞自噬	低	差	Zhang XJ 等 ^[27]
肝癌	c-myc/cyclin E	影响细胞增殖	低	差	Zhang XB 等 ^[28] 、Yokoyama-Mashima S 等 ^[29]
卵巢癌	SNAIL/E-cadherin	调控 EMT, 影响侵袭、迁移和耐药	-	-	Yamaguchi N 等 ^[30]
慢性粒细胞白血病	KLF4/p53/c-myc	调节 LSCs 的自我更新和生存	-	-	Park CS 等 ^[31]
多发性骨髓瘤	26S	调控蛋白酶体活性, 影响细胞增殖	-	-	Banerjee S 等 ^[8-9]
非霍奇金淋巴瘤	CDK2/p27 ^{Kip1}	调控细胞周期和细胞黏附介导的耐药	低	差	Wang YC 等 ^[32]

小鼠模型疾病进展显著减慢^[8]。转录因子 c-Myc 和 c-Jun 的降解是 G₁/S 细胞周期转换的重要步骤,受 GSK3 β 磷酸化的调控。然而,有研究者提出相反的观点,即 DYRK2 可通过调控 c-Myc 和 c-Jun 的表达负性调节肿瘤细胞增殖。敲除 DYRK2 可导致 c-Myc 和 c-Jun 降解受限,引起 G₁ 期缩短,促进肿瘤细胞增殖^[10]。研究表明,AZ191 作为选择性腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)竞争性抑制剂可抑制 DYRK1B Ser/Thr 激酶活性而不阻断 Tyr 残基的自磷酸化,它可以抑制 DYRK1B 底物 CCND1 的磷酸化以及细胞周期调节因子 p21^{Cip1} 和 p27^{Kip1} 在细胞中的水平^[33]。目前 AZ191 已被证实通过相似方式抑制 DYRK2 的活性,但 AZ191 是否通过 DYRK2 调控细胞周期有待进一步证实。

2.2 DYRK2 通过参与多种细胞凋亡途径控制肿瘤细胞凋亡

一方面,DYRK2 作用于热休克因子 1(heat shock factor 1, HSF1)保护细胞免受凋亡。DYRK2 通过磷酸化 HSF1 在维持蛋白质稳定中发挥重要作用。转录因子 HSF1 是蛋白毒性-应激反应通路的主要调节因子,其表达水平升高与多种肿瘤不良预后相关^[34]。在蛋白毒性应激下,HSF1 被激活并移位至细胞核启动热休克蛋白转录。作为分子伴侣的热休克蛋白通过协助蛋白质折叠来保护细胞免受损伤。HSF1 的活性和稳定性受多个翻译后修饰的调控。研究表明,在 TNBC 细胞中 DYRK2 通过在 Ser320 和 Ser326 位点磷酸化 HSF1 可积极调节其稳定性和转录活性^[11]。DYRK2 缺失的 TNBC 细胞对热休克介导的蛋白毒性应激更为敏感。

另一方面,DYRK2 可通过 p53 依赖和 p53 非依赖途径诱导细胞凋亡。p53 蛋白是由 p53 抑癌基因编码 393 个氨基酸组成的磷酸核蛋白,可通过多种信号转导通路诱导细胞凋亡。DYRK2 作为促凋亡激酶可在 Ser46 位点磷酸化 p53 后诱导细胞凋亡^[35]。正常情况下,p53 蛋白和 DYRK2 在细胞质中被 E3 泛素连接酶 MDM2 泛素化并通过蛋白酶体降解。但当 DNA 损伤时,DYRK2 移位至细胞核被共济失调毛细血管扩张突变蛋白在 Thr33 和 Ser369 位点磷酸化,其与 MDM2 发生解离而逃脱降解,并诱导 p53 发挥促凋亡作用^[36]。此外,有研究发现,缺氧条件下 DYRK2 可以通过 E3 泛素连接酶 SIAH2 的负性调控作用使 p53 磷酸化过程受损而抑制凋亡^[37]。最近的研究认为,Krüppel 样因子 4(Krüppel-like factor 4, KLF4)可通过抑制白血病干/祖细胞中 DYRK2 的表达降低 p53 活性,最终导致肿瘤细胞存活^[38]。现已证实,一些预后较差的实体瘤常伴有 p53 突变,突变型 p53 Ser46 磷酸化率常较低^[39]。那么,DYRK2 是否只在 p53 野生型肿瘤中诱导 p53 磷酸化,继而有效发挥促凋亡作用仍有待进一步探究。在 p53 非依赖性促凋亡途径中,DYRK2 主要通过诱导 c-Myc 磷酸化降解从而促进细胞凋亡。c-Myc 是一种原癌基因转录因子,在多种肿瘤中过表达。DYRK2 顺序磷酸化

c-Myc Ser62 和 Thr58 后与 E3 泛素连接酶 SCF-Fbxw7 结合,引起 c-Myc 蛋白降解^[40]。在慢性粒细胞白血病中,利用小分子激活 p53 并联合 BET 抑制剂阻断 c-Myc 转录对肿瘤细胞的凋亡具有协同增效作用^[41]。

2.3 DYRK2 通过调控 EMT 及肿瘤转移相关通路影响肿瘤细胞的侵袭、迁移与耐药

EMT 是指由多种信号通路参与的、引起上皮细胞特性消失转而表达间充质细胞特征的转化过程,是肿瘤转移和耐药的重要方式^[42]。DYRK2 可通过 PI3K/AKT/GSK3 β 信号通路调节 EMT 的发生,从而抑制肿瘤细胞的侵袭和迁移^[26]。SNAIL 是介导 EMT 的关键蛋白,其 Ser104 可被 DYRK2 磷酸化,为 GSK3 提供启动位点,从而诱导蛋白降解^[30]。这一机制可能与卵巢癌顺铂耐药相关。此外,DYRK2 还可通过介导 NOTCH1-IC 信号通路增强肿瘤细胞的迁移和侵袭能力^[43]。在消化系统肿瘤中,DYRK2 的表达水平与耐药密切相关。研究发现,DYRK2 在结直肠癌细胞中高表达可以增加肿瘤细胞对奥沙利铂的耐药性,其耐药机制可能和 KRAS/TP53 突变相关^[44]。然而,在肝癌细胞中 DYRK2 低表达增加了肿瘤细胞对奥沙利铂的耐药,其机制尚不明确^[28]。DYRK2 在奥沙利铂耐药机制中的异质性是否与不同肿瘤细胞的特性或作用分子不同有关仍有待进一步证实。在血液肿瘤中,DYRK2 也被发现与耐药有关。研究表明,耐药的 RPMI8226 骨髓瘤细胞表达更高的 DYRK2 蛋白水平,DYRK2 敲除可显著提高骨髓瘤细胞对硼替佐米的敏感性^[8],然而其机制尚未明确。在非霍奇金淋巴瘤中,DYRK2 可以通过调节 p27^{Kip1} 介导耐药^[32]。此外,肉叶芸香碱是目前应用于研究 DYRK 家族化学性抑制最广泛的药物。肉叶芸香碱是一种 ATP 竞争性抑制剂,能够抑制 DYRK 家族所有成员,常用于研究 DYRK 家族功能,对 DYRK2 有较强的作用(IC_{50} : 0.8 mmol/L)^[45]。已有研究证实,肉叶芸香碱在多种人类肿瘤细胞系中具有抑制细胞增殖、迁移及侵袭的作用^[46-47]。因此,肉叶芸香碱可能通过靶向抑制 DYRK2 在肿瘤中发挥作用。

3 DYRK2 与肿瘤预后的关系

3.1 DYRK2 表达水平与脑胶质瘤、消化系统恶性肿瘤及恶性淋巴瘤预后呈正相关

DYRK2 在脑胶质瘤、消化系统恶性肿瘤和恶性淋巴瘤肿瘤组织中的表达低于正常或良性组织,DYRK2 低表达患者的预后更差。Shen YF 等^[26]发现脑胶质瘤中 DYRK2 表达与组织学分级和 E-钙黏蛋白表达水平呈正相关。DYRK2 低表达患者可能无法通过 PI3K/AKT/GSK3 β 信号通路抑制 EMT,从而导致预后不佳。Yan HY 等^[17]针对 181 例结直肠癌患者的研究表明,DYRK2 低表达是独立预后危险因素,细胞实验证实 DYRK2 对结直肠癌细胞的侵袭和迁移具有抑制作用。

用。1项针对DYRK2和结直肠癌肝转移的研究发现,在动物体内移植模型中DYRK2过表达可显著减少肝转移灶^[18]。DYRK2低表达的结直肠癌肝转移患者的总生存期和无病生存期明显更短。然而,DYRK2在结直肠癌中的抑癌机制尚未明确。有研究指出,miR-622可以通过3'UTR内特定的靶点负性调控DYRK2,而miR-622的下调可以抑制结直肠癌细胞的侵袭和迁移能力^[19]。最近,Kumamoto T等^[20]发现DYRK2在结直肠癌中的表达受DNMT1转录调控而下调,以促进肿瘤细胞增殖。此外,p53基因在结直肠癌中的高突变率是否也影响DYRK2对p53的磷酸化从而促进肿瘤发生发展有待进一步研究。在肝癌中,DYRK2低表达是患者的预后不良因素^[28-29]。体外实验证实DYRK2缺失不仅可以促进肝癌细胞增殖,还可增加其对奥沙利铂的耐药性,其中的作用机制尚未阐明。最新研究发现,DYRK2不仅可以抑制胃癌中EMT的发生,还可以促进胃癌细胞自噬。Kaplan-Meier分析显示DYRK2低表达的胃癌患者总生存期较高表达者更短^[27]。DYRK2在非霍奇金淋巴瘤组织中的表达低于反应性淋巴增生组织,低表达患者的总生存期更短^[32]。敲低DYRK2可通过调节细胞周期进程促进淋巴瘤细胞增殖,并通过下调p27^{Kip1}逆转耐药。虽然上述报道表明DYRK2可以作为生物标志物评估预后,但均为小样本和单中心回顾性分析,仍需更多研究进一步验证。

3.2 DYRK2表达水平与乳腺癌和肺癌预后存有争议

DYRK2在乳腺癌和肺癌预后评估中的价值存在较大争议。2013年,Mimoto R等^[12]发现DYRK2低表达乳腺癌患者的预后更差,其原因可能是DYRK2的下调减少了SNAIL降解从而促进乳腺癌细胞的侵袭和迁移。随后,他们又证实DYRK2通过转录因子KLF4介导对乳腺癌干细胞的负性调控^[13]。Taira N等^[10]通过构建激素受体阳性、HER2受体阴性乳腺癌异种移植小鼠模型发现,DYRK2可作为c-Jun和c-Myc的启动激酶发挥抑癌作用。1项针对274例乳腺癌患者的免疫组化研究结果表明,DYRK2的表达与淋巴结转移密切相关,但与肿瘤大小、组织学分级、激素受体和HER2状态无关,可作为早期乳腺癌复发的有效预测因子^[14]。有趣的是,在激素受体阳性的乳腺癌患者中,DYRK2低表达者的mTORC1信号通路被激活从而增强了依维莫司治疗的敏感性,患者具有更长的疗程及较高的临床获益^[15]。亦有研究证实DYRK2敲低后可增加CDK14的表达,从而提高激素受体阳性、HER2受体阴性的乳腺癌细胞增殖和侵袭能力^[16]。近年来,DYRK2在TNBC中的促癌作用已被多数研究证实。TNBC患者肿瘤组织上的DYRK2蛋白和mRNA水平明显高于相邻的正常乳腺组织^[8]。Wu XY等^[48]发现DYRK2是侵袭性基底样TNBC细胞系中磷酸化程度最高的蛋白之一,将其敲除后可抑制MDA-MB-231细胞的增殖和侵袭能力。TNBC小鼠模型证实,敲除或靶向抑制DYRK2可导致蛋白酶

体活性减弱致使肿瘤生长受限^[7-9]。最新研究表明,DYRK2还可以通过磷酸化HSF1调控蛋白毒性-应激反应通路,促进TNBC细胞对蛋白毒性应激的抗性,为肿瘤生长提供有力保障^[11]。然而,目前尚未有临床研究报道DYRK2与TNBC的预后关系。2003年,Miller CT等^[49]发现12q13-14区域在肺腺癌中扩增,DYRK2被认为是其主要驱动基因。TCGA数据库分析进一步发现DYRK2 mRNA在肺腺癌中的表达高于正常组织^[1]。Koike C等^[21]在EGFR突变的肺腺癌中发现DYRK2基因扩增明显,免疫组化显示DYRK2在微乳头型EGFR突变肺腺癌中强表达。上述研究结果表明DYRK2可能作为驱动基因在肺腺癌中发挥促癌作用。然而,2项来自日本的临床研究却发现,DYRK2蛋白阳性肺腺癌患者的5年总生存率更优^[22],其阴性是疾病进展的有效预测因子^[23]。其机制可能与DYRK2和SIHA2间的负性调控相关。研究发现非小细胞肺癌中SIHA2表达较高,与DYRK2表达呈负相关,与组织学分级呈正相关^[24]。SIHA2在肺癌中可作为促癌因子加速DYRK2蛋白酶体降解致使STAT3失活^[25]。由此可见,DYRK2在乳腺癌和肺癌中的作用机制尚存争议,其在特定分型中可能扮演不同的角色,后续需要更多的基础实验和临床研究来证实。

3.3 DYRK2的表达水平及预后价值在卵巢癌、慢性粒细胞白血病及多发性骨髓瘤中尚未明确

DYRK2在卵巢癌、慢性粒细胞白血病及多发性骨髓瘤中的预后相关作用机制已被报道,但尚未有研究证实其在临床预后中的价值。Yamaguchi N等^[30]在顺铂耐药的卵巢癌细胞中发现DYRK2低表达和SNAIL高表达,在顺铂敏感的卵巢癌细胞中敲除DYRK2后,波形蛋白表达明显升高,而E-钙黏蛋白表达则降低。此外,DYRK2阳性卵巢癌患者的肿瘤细胞存活时间明显更长,这表明DYRK2在卵巢癌中可能通过干预EMT来影响患者预后。目前,针对慢性粒细胞白血病治疗的焦点主要是如何根除白血病干细胞(leukemia stem cells, LSCs)。研究发现KLF4基因缺失可使DYRK2表达升高,从而抑制慢粒LSCs的自我更新和生存^[38]。其可能的机制是DYRK2在Ser46位点磷酸化p53导致LSCs凋亡增加。DYRK2在Ser62位点磷酸化c-Myc后诱发GSK3在Thr58位点的进一步磷酸化,进而导致双磷酸化的c-Myc被降解,最终致使LSCs自我更新受限^[31]。蛋白酶体是多发性骨髓瘤公认的治疗靶标,其抑制剂可直接与26S蛋白酶体中的20S核心肽酶结合,从而阻断细胞中相关蛋白降解以抑制细胞生长并诱导凋亡。研究证实DYRK2过表达可以促进骨髓瘤细胞增殖。姜黄素^[9]和LDN192960^[8]作为DYRK2小分子抑制剂,通过降低DYRK2介导的26S蛋白酶体胞内磷酸化使蛋白酶体活性降低,从而抑制骨髓瘤细胞增殖。值得关注的是,姜黄素和卡非佐米联合在细胞毒性方面具有显著的协同效应,LDN192960还可以抑制骨髓瘤骨病的发展。上

述报道均停留在基础理论阶段,未来是否能应用于临床以改善患者预后仍需从多方面深入评估。

4 结 语

综上所述,DYRK2与肿瘤的增殖、侵袭、转移和预后密切相关。DYRK2可能是胶质瘤、胃癌、肝癌、结直肠癌、卵巢癌、慢性粒细胞白血病和非霍奇金淋巴瘤的新型预后标志物,靶向诱导其表达增多可抑制肿瘤进展。在多发性骨髓瘤治疗中,DYRK2抑制剂有望与蛋白酶体抑制剂协同增效以改善患者预后。然而,DYRK2在乳腺癌及肺癌中的作用尚存较大争议,亟须更多研究阐明。尽管大量的文献将DYRK2描述为一种肿瘤抑制因子,但这并不适用于所有肿瘤类型。因此,需要大样本临床数据证实DYRK2在不同肿瘤预后中的意义,以便建立相关预后预测模型。总之,DYRK2在肿瘤中的作用机制仍是当下研究的热点,明确其在不同癌症中扮演的角色才能为临床应用提供可靠支持。

参 考 文 献

- [1] Boni J, Rubio-Perez C, Lopez-Bigas N, et al. The DYRK family of kinases in cancer: molecular functions and therapeutic opportunities[J]. *Cancers*, 2020, 12(8):2106.
- [2] Yoshida S, Yoshida K. Multiple functions of DYRK2 in cancer and tissue development[J]. *FEBS Lett*, 2019, 593(21):2953–2965.
- [3] Houlgatte R, Mariage-Samson R, Duprat S, et al. The genexpress index: a resource for gene discovery and the genic map of the human genome[J]. *Genome Res*, 1995, 5(3):272–304.
- [4] Kinstra R, Luebbering N, Miranda-Saavedra D, et al. Characterization of a domain that transiently converts class 2 DYRKs into intramolecular tyrosine kinases[J]. *Sci Signal*, 2010, 3(111):ra16.
- [5] Soppa U, Becker W. DYRK protein kinases[J]. *Curr Biol*, 2015, 25(12):R488–R489.
- [6] Correa-Sáez A, Jiménez-Izquierdo R, Garrido-Rodríguez M, et al. Updating dual-specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinase 2 (DYRK2): molecular basis, functions and role in diseases[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(23):4747–4763.
- [7] Guo X, Wang XR, Wang ZP, et al. Site-specific proteasome phosphorylation controls cell proliferation and tumorigenesis[J]. *Nat Cell Biol*, 2016, 18(2):202–212.
- [8] Banerjee S, Wei TT, Wang J, et al. Inhibition of dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase 2 perturbs 26S proteasome-addicted neoplastic progression[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(49):24881–24891.
- [9] Banerjee S, Ji CG, Mayfield JE, et al. Ancient drug curcumin impedes 26S proteasome activity by direct inhibition of dual-specificity tyrosine-regulated kinase 2[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(32):8155–8160.
- [10] Taira N, Mimoto R, Kurata M, et al. DYRK2 priming phosphorylation of c-Jun and c-Myc modulates cell cycle progression in human cancer cells[J]. *J Clin Invest*, 2012, 122(3):859–872.
- [11] Moreno R, Banerjee S, Jackson AW, et al. The stress-responsive kinase DYRK2 activates heat shock factor 1 promoting resistance to proteotoxic stress[J]. *Cell Death Differ*, 2021, 28(5):1563–1578.
- [12] Mimoto R, Taira N, Takahashi H, et al. DYRK2 controls the epithelial–mesenchymal transition in breast cancer by degrading Snail[J]. *Cancer Lett*, 2013, 339(2):214–225.
- [13] Mimoto R, Imai Y, Hirooka S, et al. Impairment of DYRK2 augments stem-like traits by promoting KLF4 expression in breast cancer[J]. *Oncogene*, 2017, 36(13):1862–1872.
- [14] Enomoto Y, Yamashita SI, Yoshinaga Y, et al. Downregulation of DYRK2 can be a predictor of recurrence in early stage breast cancer[J]. *Tumor Biol*, 2014, 35(11):11021–11025.
- [15] Mimoto R, Nihira NT, Hirooka S, et al. Diminished DYRK2 sensitizes hormone receptor-positive breast cancer to everolimus by the escape from degrading mTOR[J]. *Cancer Lett*, 2017, 384:27–38.
- [16] Imai Y, Mimoto R, Hirooka S, et al. Downregulation of dual-specificity tyrosine-regulated kinase 2 promotes tumor cell proliferation and invasion by enhancing cyclin-dependent kinase 14 expression in breast cancer[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(2):363–372.
- [17] Yan HY, Hu KS, Wu WJ, et al. Low expression of DYRK2 (dual specificity tyrosine phosphorylation regulated kinase 2) correlates with poor prognosis in colorectal cancer[J]. *PLoS One*, 2016, 11(8):e0159954.
- [18] Ito D, Yogosawa S, Mimoto R, et al. Dual-specificity tyrosine-regulated kinase 2 is a suppressor and potential prognostic marker for liver metastasis of colorectal cancer[J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(8):1565–1573.
- [19] Wang Y, Sun J, Wei XL, et al. Decrease of miR-622 expression suppresses migration and invasion by targeting regulation of DYRK2 in colorectal cancer cells[J]. *Oncotargets Ther*, 2017, 10:1091–1100.
- [20] Kumamoto T, Yamada K, Yoshida S, et al. Impairment of DYRK2 by DNMT1-mediated transcription augments carcinogenesis in human colorectal cancer[J]. *Int J Oncol*, 2020, 56(6):1529–1539.
- [21] Koike C, Okudela K, Matsumura M, et al. Frequent DYRK2 gene amplification in micropapillary element of lung adenocarcinoma: an implication in progression in EGFR-mutated lung adenocarcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(3):305–315.
- [22] Yamashita SI, Chujo M, Tokuishi K, et al. Expression of dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation-regulated kinase 2 (DYRK2) can be a favorable prognostic marker in pulmonary adenocarcinoma[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2009, 138(6):1303–1308.
- [23] Shin-ichi Y, Masao C, Toshihiko M, et al. DYRK2 expression may be a predictive marker for chemotherapy in non-small cell lung cancer[J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(7):2753–2757.
- [24] Moreno P, Lara-Chica M, Soler-Torronteras R, et al. The expres-

- sion of the ubiquitin ligase SIAH2 (seven in absentia homolog 2) is increased in human lung cancer[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11):e0143376.
- [25] Müller S, Chen Y, Ginter T, et al. SIAH2 antagonizes TYK2–STAT3 signaling in lung carcinoma cells[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(10): 3184–3196.
- [26] Shen YF, Zhang L, Wang DL, et al. Regulation of glioma cells migration by DYRK2[J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(11):3093–3102.
- [27] Zhang XJ, Xiao RZ, Lu B, et al. Kinase DYRK2 acts as a regulator of autophagy and an indicator of favorable prognosis in gastric carcinoma[J]. *Colloids Surf B*, 2022, 209:112182.
- [28] Zhang XB, Xu P, Ni WK, et al. Downregulated DYRK2 expression is associated with poor prognosis and Oxaliplatin resistance in hepatocellular carcinoma[J]. *Pathol Res Pract*, 2016, 212(3):162–170.
- [29] Yokoyama–Mashima S, Yogosawa S, Kanegae Y, et al. Forced expression of DYRK2 exerts anti–tumor effects via apoptotic induction in liver cancer[J]. *Cancer Lett*, 2019, 451:100–109.
- [30] Yamaguchi N, Mimoto R, Yanaihara N, et al. DYRK2 regulates epithelial–mesenchymal–transition and chemosensitivity through snail degradation in ovarian serous adenocarcinoma[J]. *Tumor Biol*, 2015, 36(8):5913–5923.
- [31] Park CS, Lacorazza HD. DYRK2 controls a key regulatory network in chronic myeloid leukemia stem cells[J]. *Exp Mol Med*, 2020, 52(10):1663–1672.
- [32] Wang YC, Wu YX, Miao XB, et al. Silencing of DYRK2 increases cell proliferation but reverses CAM–DR in Non–Hodgkin’s Lymphoma [J]. *Int J Biol Macromol*, 2015, 81:809–817.
- [33] Ashford AL, Oxley D, Kettle J, et al. A novel DYRK1B inhibitor AZ191 demonstrates that DYRK1B acts independently of GSK3 β to phosphorylate cyclin D1 at Thr286, not Thr288[J]. *Biochem J*, 2014, 457(1):43–56.
- [34] Mendillo ML, Santagata S, Koeva M, et al. HSF1 drives a transcriptional program distinct from heat shock to support highly malignant human cancers[J]. *Cell*, 2012, 150(3):549–562.
- [35] Taira N, Nihira K, Yamaguchi T, et al. DYRK2 is targeted to the nucleus and controls p53 via Ser46 phosphorylation in the apoptotic response to DNA damage[J]. *Mol Cell*, 2007, 25(5):725–738.
- [36] Taira N, Yamamoto H, Yamaguchi T, et al. ATM augments nuclear stabilization of DYRK2 by inhibiting MDM2 in the apoptotic response to DNA damage[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(7):4909–4919.
- [37] Pérez M, García–Limones C, Zapico I, et al. Mutual regulation between SIAH2 and DYRK2 controls hypoxic and genotoxic signaling pathways[J]. *J Mol Cell Biol*, 2012, 4(5):316–330.
- [38] Park CS, Lewis AH, Chen TJ, et al. A KLF4–DYRK2 – mediated pathway regulating self–renewal in CML stem cells[J]. *Blood*, 2019, 134(22):1960–1972.
- [39] Fanucchi S, Veale RB. Role of p53/FAK association and p53Ser46 phosphorylation in staurosporine–mediated apoptosis: wild type versus mutant p53–R175H[J]. *FEBS Lett*, 2009, 583(22):3557–3562.
- [40] Hann SR. Role of post–translational modifications in regulating c–Myc proteolysis, transcriptional activity and biological function[J]. *Semin Cancer Biol*, 2006, 16(4):288–302.
- [41] Abraham SA, Hopcroft LEM, Carrick E, et al. Dual targeting of p53 and c–MYC selectively eliminates leukaemic stem cells[J]. *Nature*, 2016, 534(7607):341–346.
- [42] 潘琦璐, 马礼兵. 上皮–间质转化在恶性肿瘤发病和侵袭转移中的作用研究进展[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(17):2443–2447.
- Pan QL, Ma LB. Research progress based on the role of epithelial–mesenchymal transition in the pathogenesis and invasion of malignant tumors[J]. *J Pract Med*, 2020, 36(17):2443–2447.
- [43] Morrugares R, Correa–Sáez A, Moreno R, et al. Phosphorylation–dependent regulation of the NOTCH1 intracellular domain by dual–specificity tyrosine–regulated kinase 2[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(13):2621–2639.
- [44] 陈 颖, 杨博文, 包博文, 等. DYRK2高表达介导结直肠癌奥沙利铂耐药[J]. 中国医科大学学报, 2021, 50(5):429–434.
- Chen Y, Yang BW, Bao BW, et al. High DYRK2 expression mediates oxaliplatin resistance in colorectal cancer[J]. *J China Med Univ*, 2021, 50(5):429–434.
- [45] Becker W, Soppa U, Tejedor F. DYRK1A: a potential drug target for multiple down syndrome neuropathologies[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2014, 13(1):26–33.
- [46] Uhl KL, Schultz CR, Geerts D, et al. Harmine, a dual–specificity tyrosine phosphorylation–regulated kinase (DYRK) inhibitor induces caspase–mediated apoptosis in neuroblastoma[J]. *Cancer Cell Int*, 2018, 18(1):1–14.
- [47] Zhang L, Zhang F, Zhang WJ, et al. Harmine suppresses homologous recombination repair and inhibits proliferation of hepatoma cells [J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(11):1585–1592.
- [48] Wu XY, Zahari MS, Ma BY, et al. Global phosphotyrosine survey in triple–negative breast cancer reveals activation of multiple tyrosine kinase signaling pathways[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(30):29143–29160.
- [49] Miller CT, Aggarwal S, Lin TK, et al. Amplification and overexpression of the dual–specificity tyrosine–(Y)–phosphorylation regulated kinase 2 (DYRK2) gene in esophageal and lung adenocarcinomas [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(14):4136–4143.

(责任编辑:冉明会)