

文章编号: 1004-0374(2013)11-1100-05

# 前列腺凋亡反应蛋白-4抗肿瘤作用研究进展

张娴文, 白洁\*

(昆明理工大学医学院, 昆明 650500)

**摘要:** 前列腺凋亡反应基因-4 (prostate apoptosis response gene-4, *par-4*) 是从凋亡的前列腺癌细胞中分离出来的一种基因, 该基因编码的产物是前列腺凋亡反应蛋白4 (Par-4)。Par-4 可通过细胞内、外途径调节各种分子表达, 诱导癌细胞凋亡, 选择性抑制肿瘤细胞生长, 因此, Par-4 的表达与肿瘤的发生、发展及预后有着密切的联系。Par-4 在治疗恶性肿瘤中表现出良好的肿瘤细胞靶向杀伤效应, 对正常组织细胞无明显影响, 故具有极其重要的应用价值。就 Par-4 特异性诱导肿瘤细胞凋亡及其潜在抗肿瘤作用的进展进行综述。

**关键词:** 前列腺凋亡反应蛋白4; 肿瘤; 凋亡

**中图分类号:** Q255; R730.2 **文献标志码:** A

## Study progress in the antitumor effects of Par-4

ZHANG Xian-Wen, BAI Jie\*

(Medical Faculty, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China)

**Abstract:** Prostate apoptosis response gene-4 (*par-4*) was first identified from apoptotic prostate cancer cells. Prostate apoptosis response protein-4 (Par-4) can induce tumor cell apoptosis and selectively inhibit tumor cell growth through intracellular and extracellular pathways. Thus, Par-4 is involved in the occurrence, development and prognosis of tumors. Furthermore, Par-4 exhibits excellent malignant tumor cell killing effects without influencing normal cells and tissues. This paper reviews the progress of Par-4 specially inducing tumor cell apoptosis and its potential roles in anti-tumors.

**Key words:** prostate apoptosis response-4; tumor; apoptosis

前列腺凋亡反应基因-4 (prostate apoptosis response gene-4, *par-4*) 是近年来发现的促凋亡基因。该基因编码的产物是前列腺凋亡反应蛋白4, 能选择性作用于癌细胞, 诱导癌细胞凋亡, 它还能增加癌细胞对化疗药物的敏感性, 抑制癌症转移, 而对正常细胞无影响<sup>[1-4]</sup>, 因此, 在治疗恶性肿瘤中表现出良好的肿瘤靶向杀伤效应。

### 1 Par-4的分离及其结构特征

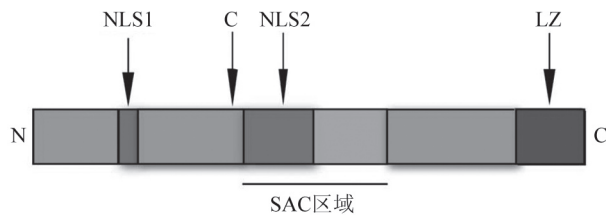
Par-4 基因是 Sells 等<sup>[5]</sup>于 1994 年利用差异杂交技术, 从凋亡的前列腺肿瘤细胞中分离出来的凋亡反应基因。人类 *par-4* 基因位于染色体 12q21, 长度为 99.06 kb, 有 7 个内含子和 6 个外显子, 起始密码子 ATG 位于第二外显子。它编码的蛋白质相对分子质量约为  $4.0 \times 10^4$ , 含 342 个氨基酸残基,

是一种具有促细胞凋亡和抑制肿瘤生长的蛋白。该蛋白有 3 个重要的保守功能区: C 末端的亮氨酸拉链区 (leucine-zipper domain, LZ)、核输出序列 (nuclear export sequence, NES) 和 N 末端的核定位序列 (nuclear localization sequence, NLS)。NLS1 位于第 20~25 位氨基酸, NLS2 位于第 137~152 位氨基酸。Par-4 蛋白结构示意图见图 1<sup>[6]</sup>。LZ (在第 290~332 位氨基酸残基) 可与蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA)、肾母细胞瘤抑制因子 (Wilms' tumor suppressor-1,

收稿日期: 2013-06-05; 修回日期: 2013-07-22

基金项目: 昆明理工大学医学神经生物学重点实验室项目(14078142)和创新团队; 云南省自然科学基金项目(2009ZC165M)

\*通信作者: E-mail: jiebai662001@126.com; Tel: 0871-65920761



C处箭头: Caspase裂解位点, 131位氨基酸; NLS1、NLS2: 核定位序列; LZ: 亮氨酸拉链区; SAC: 核心结构域

图1 人Par-4结构示意图

WT1)、蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt1)、非典型蛋白激酶 C (atypical protein kinase C, aPKC)、蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 等相互作用<sup>[7-8]</sup>。核定位序列中, NLS1 具体作用尚不明确; NLS2 能使 Par-4 从胞质转移到胞核, 从而诱导癌细胞凋亡, 因此, NLS2 在 Par-4 诱导的癌细胞凋亡中起重要作用<sup>[6]</sup>。

Guendy 等<sup>[2]</sup>证实, Par-4 蛋白的核心 SAC (selective for apoptosis induction in cancer cells) 结构域位于第 137~195 位, 由 59 个氨基酸残基组成的。SAC 中包含必需核定位序列 NLS2, 以实现核内定位的过程。SAC 能在不依赖凋亡诱导因子的条件下诱导癌细胞凋亡, 这与 SAC 对癌细胞的特异性作用有关。因此, 不管有无雄激素作用, SAC 均可以诱导前列腺癌细胞凋亡, 有效抑制前列腺癌中雄激素非依赖细胞亚群, 而对正常的二倍体细胞没有损伤作用。

## 2 Par-4与肿瘤的关系

Par-4 蛋白在鼠、猪、牛的正常组织中普遍表达, 没有种属特异性, 但是在不同组织细胞中, 其表达水平不同。它在各种黏膜细胞中表达最高; 其次是血管内皮细胞、成纤维细胞, 在退化、变性的神经细胞及骨骼肌细胞中其表达也明显增高; 而在多种肿瘤细胞中, 该蛋白的表达下降, 因此, Par-4 蛋白与肿瘤的发生有密切的关系<sup>[9]</sup>。

Par-4 无论在体内还是在体外均能选择性抑制肿瘤细胞生长。体外实验表明, Par-4 或 SAC 均能抑制前列腺癌 PC-3 细胞、肺癌 H-460 细胞、鼠成纤维瘤 NIH3T3 细胞、白血病 HL-60 细胞、宫颈癌 HeLa 细胞、慢性淋巴细胞白血病 LLC1 细胞的生长繁殖, 或直接诱导它们凋亡, 但对正常细胞株良性前列腺增生细胞 BPH-1 无影响<sup>[10]</sup>。Zhao 等<sup>[9]</sup>利用转基因的方法将 par-4 基因的核心结构域 SAC 转

入小鼠体内, 培育出对多种肿瘤具有免疫的小鼠, 这种全身表达 SAC 的转基因小鼠对自身发生的肿瘤具有抵抗作用, 且能抑制非自身肿瘤细胞的生长, 但其对正常细胞和小鼠的生长发育无影响, 提示该基因的转入表达没有毒副作用。Zhao 和 Rangnekar<sup>[3]</sup>通过骨髓移植将分泌 SAC 的转基因小鼠骨髓转移给癌症易感的小鼠, 结果发现移植后的小鼠能表达 SAC 蛋白, 且对非自身肿瘤细胞的生长具有抑制作用, 这表明分泌 SAC 蛋白的细胞能稳定地被移植。Chakraborty 等<sup>[11]</sup>将携带 par-4 基因的腺病毒直接注射入小鼠皮下, 观察 PC-3 细胞所致直径为 0.35 cm 肿瘤的变化, 结果发现 3 周内 40% 的小鼠肿瘤体积减小了 80%, 60% 的小鼠肿瘤体积减少 50%~80%, 而对照组及空载体组小鼠的肿瘤体积则不断地增大, 且携带 par-4/SAC 的转基因小鼠的鼠胚胎成纤维细胞 (mouse embryonic fibroblasts, MEFs) 还能抑制原癌基因 Ras 和 Myc 的致癌作用。

体内 Par-4 的表达与肿瘤的发生有密切的关系, par-4 基因敲除的小鼠会出现子宫内膜癌、肝癌和前列腺上皮细胞癌等<sup>[12]</sup>。Par-4 在很多癌症, 如乳腺癌、肾癌、直肠癌、胰腺癌、子宫内膜癌、急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 和慢性淋巴细胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) 中的表达下降<sup>[13-16]</sup>。Par-4 在非小细胞肺癌中表达降低, 并且 47% 的非小细胞肺癌患者检测不到 Par-4 蛋白<sup>[17]</sup>。在子宫内膜癌和肺癌中, par-4 基因启动子的甲基化降低了 par-4 基因的转录, 引起 Par-4 蛋白表达下降<sup>[12,16]</sup>。如果恢复 Par-4 水平则可以抑制癌基因诱导的细胞转化, Par-4 过表达可以导致表达 Ras 基因的细胞凋亡<sup>[18]</sup>。

此外, Par-4 还与癌症的预后有关。Par-4 水平越低, 乳腺癌患者的预后越差, 并且乳腺癌的复发率越高<sup>[19]</sup>。在 Par-4 低表达的肿瘤细胞, 肿瘤细胞可以逃脱 Par-4 引起的多核化过程, 使得它们能够在治疗中生存, 从而促进乳腺癌的复发<sup>[20]</sup>。Par-4 还与紫杉醇的疗效有关, Par-4 的表达升高能增加乳腺癌细胞对紫杉醇的敏感性<sup>[21]</sup>。

## 3 Par-4抗肿瘤机制

Par-4 蛋白可通过细胞内、外途径选择性诱导癌细胞凋亡<sup>[22]</sup>, 因此, Par-4 是很好的癌症治疗的靶点。

### 3.1 细胞内途径

Par-4 诱导的细胞内凋亡途径十分多样, 它可

以导致线粒体内以及其他细胞器内的多分子的改变或激活,从而诱导细胞凋亡。

### 3.1.1 Caspases的激活

半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(caspase)是细胞凋亡所必需的一类蛋白酶家族,而caspase-3是凋亡调节和执行的基因产物,在调控不同组织起源的肿瘤细胞凋亡中起不同的作用。Par-4与caspase-3有密切联系,Par-4在细胞凋亡过程中是caspase-3的底物,含有非典型的caspase-3裂解位点,能被caspase-3降解。在顺铂诱导正常细胞和癌细胞凋亡中,caspase-3通过Par-4的EEDP131↓G裂解位点降解,产物含有SAC和LZ结构域,因此,能增强Par-4的核定位能力,促进细胞凋亡<sup>[23]</sup>。同样,在鞘氨醇诱导的Jurkat细胞凋亡中,caspase-3也能裂解Par-4,生成SAC,诱导细胞凋亡<sup>[24]</sup>。在人子宫内膜癌KLE、Ishicawa细胞、人宫颈癌HeLa细胞实验中,顺铂能降低Par-4的表达,同时伴有Par-4裂解产物的增加;在caspase-3缺失的人乳腺癌细胞株MCF-7细胞中,顺铂处理后Par-4不能被裂解,但如果表达caspase-3则Par-4可以被降解;同样,Par-4也能活化caspase-3,诱导细胞凋亡,Par-4和caspase-3形成一个正反馈调节<sup>[23]</sup>。在化学治疗中,Par-4的过表达可以进一步降低线粒体膜电位及caspase-3活化。将携带*par-4*基因的结肠癌细胞株HT29移植给裸鼠时,caspase-9的活性增加;Akt1抑制剂能增强裸鼠体内Par-4的表达,增加caspase-8活性,从而抑制肿瘤细胞的生长。因此,Par-4通过提高caspase-9、caspase-8活性来促进肿瘤细胞凋亡<sup>[25]</sup>。此外,Par-4过表达还可以增强caspase-7及caspase-6的活性,促进细胞的凋亡<sup>[26]</sup>。

### 3.1.2 抑制抗凋亡蛋白Bcl-2家族的表达

在淋巴细胞中,Par-4除了激活caspases,还下调B细胞淋巴瘤/白血病-2(B cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2),导致线粒体膜电位的下降,从而促进淋巴细胞的凋亡<sup>[27]</sup>。Par-4与转录因子WT1结合,使WT1与Bcl-2基因的启动子结合,从而抑制Bcl-2的转录,降低Bcl-2的表达,导致前列腺癌细胞生长停滞和凋亡<sup>[28]</sup>。此外,Par-4可通过上调miR-24,降解Bcl-2 mRNA,导致Bcl-2表达降低或缺失<sup>[17]</sup>,因此,在癌组织中,Bcl-2与Par-4的表达呈负相关<sup>[29]</sup>。在淋巴癌细胞中,Par-4过表达,则Bcl-2表达水平降低,而B细胞淋巴瘤/白血病-相关X蛋白(B cell lymphoma/leukemia associated X protein, bax)水平保持不变。

### 3.1.3 抑制NF-κB活性

进入细胞核的Par-4可抑制核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)所介导的细胞生存途径。Par-4通过它的C末端形成的紧密卷曲的螺旋结构,结合到aPKC异构体的锌指区域,使aPKC的空间构象发生改变,导致aPKC的催化活性下降,从而降低了胞质中IκB激酶(inhibitor kappa B kinase, IKK)的活性,抑制IκB的磷酸化,致使NF-κB的活化过程受阻<sup>[7,30]</sup>。因此,Par-4诱导细胞凋亡是通过aPKC-NF-κB信号转导途径实现的。此外,Par-4还可抑制Ras和Raf诱导的NF-κB的转录活性,从而抑制NF-κB介导的生存途径。例如,Carcia-Cao等<sup>[30]</sup>研究表明,在前列腺癌PC-3、DU-145及TSU-Pr细胞中,Par-4明显抑制NF-κB活性。相反,在*par-4*基因敲除的裸鼠前列腺上皮细胞中,Akt的活性增加,且NF-κB的表达增加,协同10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog deleted from chromosome 10, PTEN)诱导前列腺癌变<sup>[16]</sup>。*par-4*基因敲除的小鼠,各种组织细胞生长加快,细胞凋亡减少,NF-κB的活性增加,而c-Jun N-末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)的活性降低<sup>[16]</sup>,因此,子宫内癌、肝癌和前列腺上皮细胞癌等各种肿瘤的发生率增高。此外,Par-4在胞核中与拓扑异构酶1(topoisomerase-1, TOPO1)结合,抑制NF-κB的激活。

## 3.2 细胞外途径

细胞外途径主要是指配体与细胞膜表面的死亡受体结合,从而诱导细胞凋亡。由于Par-4可以从细胞分泌到血液中,因此,可以通过细胞外途径诱导肿瘤细胞凋亡。

### 3.2.1 Par-4激活细胞膜表面的死亡受体途径

Par-4与细胞膜表面的死亡受体Fas/CD95、肿瘤坏死因子受体-1(tumor necrosis factor receptor-1, TNF-R1)和TRAIL结合,诱导细胞凋亡。在恶性淋巴瘤中,过表达的Par-4可促使Fas死亡受体CD95与Fas死亡配体结合,触发Fas相关死亡结构域蛋白(fas-associated death domain, FADD)相互作用,从而激活caspase-8,导致细胞凋亡<sup>[22]</sup>。在TRAIL介导的细胞凋亡通路中,过表达的Par-4与TRAIL结合,上调死亡受体5(death receptor 5, DR5)、从而下调X连锁凋亡抑制蛋白(x-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP),随后增强Fas相关死亡区域蛋白样白介素-1β转换酶抑制蛋白(FADD-like interleukin-1-β-converting enzyme inhibitory protein,

c-FLIP) 的裂解, 导致 caspase-8 和 caspase-3 的活性增强, 引起肾脏癌细胞的凋亡<sup>[31]</sup>。

### 3.2.2 Par-4与细胞表面GRP78受体结合途径

通常, 癌细胞中内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 应激增强, 导致葡萄糖调节蛋白 78 (glucose regulated protein 78kD, GRP78) 从内质网转移到细胞膜。细胞外的 Par-4 或 SAC 与细胞表面 GRP78 受体结合, 进一步诱导 FADD 激活, 之后导致 caspase-8/caspase-3 通路激活, 最终引起细胞凋亡。在正常细胞中, 由于缺乏 ER 应激反应, 细胞表面 GRP78 水平较低, 对细胞外的 Par-4 或 SAC 无反应。由此可见, 过表达的 Par-4 可通过死亡受体、GRP78 受体途径, 引起肿瘤细胞凋亡<sup>[27]</sup>。此外, 胞外的 Par-4 可以诱导 GRP78 由内质网向细胞膜的转移, 进而增加其与 GRP78 的结合, 进一步促进肿瘤细胞凋亡<sup>[4]</sup>。

### 3.3 Par-4的特异性诱导肿瘤细胞凋亡的机制

Par-4 能选择性诱导肿瘤细胞凋亡与下列途径有关: 进入细胞核和被 PKA 所激活。PKA 能选择性作用于 Par-4 的 T155 位苏氨酸残基使其磷酸化, 导致 Par-4 转移到胞核, 从而诱导肿瘤细胞的凋亡; 而在正常细胞中, 由于 PKA 水平低, Par-4 的 T155 磷酸化受限, Par-4 局限在细胞质不能转入胞核, 因此不能诱导正常细胞凋亡; 如果 T155 的突变缺失, Par-4 的诱导细胞凋亡作用将消失<sup>[32-33]</sup>。由此可见, Par-4 的 T155 位苏氨酸残基在诱导肿瘤细胞凋亡中起至关重要的作用。

### 3.4 Par-4的其他作用机制

过表达 Par-4 能增加癌细胞对化疗药物, 如五氟尿嘧啶、柔红霉素、喜树碱的敏感性。Kline 等<sup>[34]</sup>以纳米脂质体微粒为载体将 Par-4 cDNA 静脉注射给携带结肠癌细胞株 HT29 的裸鼠, 结果表明 Par-4 高表达能显著增强五氟尿嘧啶的抗肿瘤作用。静脉注射重组 Par-4 或 SAC 蛋白, 不仅抑制小鼠原发性肺癌的生长, 还降低基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase 2, MMP2) 的表达, 抑制肺癌的转移<sup>[7,35]</sup>。此外, Lkb1/STK11/Par-4 敲除小鼠与 p16/p19 的敲除小鼠表型相同, 因此, Par-4 可能还具有调节细胞周期的作用<sup>[36]</sup>。Boehrer 等<sup>[37]</sup>研究了 Par-4 在 CLL 和 ALL 中的表达, 结果发现 Par-4 在幼稚淋巴细胞、分化不好的淋巴细胞中表达下降, 因此, 其与癌细胞的分化程度有关。此外, Par-4 通过阻断 aPKC 的活化, 进而影响辅助性 T 细胞 (Th) 活力, 导致 Th1、Th2 分化异常<sup>[38]</sup>。细胞核转出抑制物作

用于胰腺癌细胞后, Par-4 与染色体区域维持蛋白 (chromosome region maintenance protein, CRM) 分离, Par-4 的活性增加, 抑制肿瘤细胞的增殖<sup>[39]</sup>。

## 4 展望

目前, 癌症发病机理还不清楚, 抗癌治疗效果不佳; 同时, 抗癌治疗会引起正常组织细胞的死亡, 因此, 进一步明确癌症发病机制和寻找特异性靶点是癌症治疗的关键。由于 Par-4 能选择性地引起癌细胞的凋亡, 但对正常组织细胞无影响, 故 Par-4 将可为肿瘤的靶向治疗提供靶点。

### [参 考 文 献]

- [1] Irby RB, Kline CL. Par-4 as a potential target for cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets*, 2013, 17(1): 77-87
- [2] El-Guendy N, Zhao Y, Gurumurthy S, et al. Identification of a unique core domain of par-4 sufficient for selective apoptosis induction in cancer cells. *Mol Cell Biol*, 2003, 23(16): 5516-25
- [3] Zhao Y, Rangnekar VM. Apoptosis and tumor resistance conferred by Par-4. *Cancer Biol Ther*, 2008, 7(12): 1867-74
- [4] Burikhanov R, Shrestha-Bhattarai T, Qiu S, et al. Novel mechanism of apoptosis resistance in cancer mediated by extracellular PAR-4. *Cancer Res*, 2013, 73(2): 1011-9
- [5] Sells SF, Wood DP Jr, Joshi-Barve SS, et al. Commonality of the gene programs induced by effectors of apoptosis in androgen-dependent and -independent prostate cells. *Cell Growth Differ*, 1994, 5(4): 457-66
- [6] Johnstone RW, Tommerup N, Hansen C, et al. Mapping of the human PAWR (par-4) gene to chromosome 12q21. *Genomics*, 1998, 53(2): 241-3
- [7] Libich DS, Schwalbe M, Kate S, et al. Intrinsic disorder and coiled-coil formation in prostate apoptosis response factor 4. *FEBS J*, 2009, 276(14): 3710-28
- [8] Goswami A, Qiu S, Dexheimer TS, et al. Par-4 binds to topoisomerase 1 and attenuates its DNA relaxation activity. *Cancer Res*, 2008, 68(15): 6190-8
- [9] Zhao Y, Burikhanov R, Qiu S, et al. Cancer resistance in transgenic mice expressing the SAC module of Par-4. *Cancer Res*, 2007, 67(19): 9276-85
- [10] Shrestha-Bhattarai T, Rangnekar VM. Cancer-selective apoptotic effects of extracellular and intracellular Par-4. *Oncogene*, 2010, 29(27): 3873-80
- [11] Chakraborty M, Qiu SG, Vasudevan KM, et al. Par-4 drives trafficking and activation of Fas and FasL to induce prostate cancer cell apoptosis and tumor regression. *Cancer Res*, 2001, 61(19): 7255-63
- [12] Garcia-Cao I, Duran A, Collado M, et al. Tumour-suppression activity of the proapoptotic regulator Par-4. *EMBO Rep*, 2005, 6(6): 577-83
- [13] Zapata-Benavides P, Mendez-Vazquez JL, Gonzalez-Rocha TR, et al. Expression of prostate apoptosis response

- (Par-4) is associated with progesterone receptor in breast cancer. *Arch Med Res*, 2009, 40(7): 595-9
- [14] Wang BD, Kline CL, Pastor DM, et al. Prostate apoptosis response protein 4 sensitizes human colon cancer cells to chemotherapeutic 5-FU through mediation of an NF- $\kappa$ B and microRNA network. *Mol Cancer*, 2010, 9: 98
- [15] Moreno-Bueno G, Fernandez-Marcos PJ, Collado M, et al. Inactivation of the candidate tumor suppressor par-4 in endometrial cancer. *Cancer Res*, 2007, 67(5): 1927-34
- [16] Fernandez-Marcos PJ, Abu-Baker S, Joshi J, et al. Simultaneous inactivation of Par-4 and PTEN *in vivo* leads to synergistic NF- $\kappa$ B activation and invasive prostate carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(31): 12962-7
- [17] Moscat J, Diaz-Meco MT, Wooten MW. Of the atypical PKCs, Par-4 and p62: recent understandings of the biology and pathology of a PB1-dominated complex. *Cell Death Differ*, 2009, 16(11): 1426-37
- [18] Vasudevan KM, Ranganathan P, Rangnekar VM. Regulation of Par-4 by oncogenic Ras. *Methods Enzymol*, 2006, 407: 422-42
- [19] Shrestha-Bhattarai T, Hebbar N, Rangnekar VM. Par(-4) oxysm in breast cancer. *Cancer Cell*, 2013, 24(1): 3-5
- [20] Alvarez JV, Pan TC, Ruth J, et al. Par-4 downregulation promotes breast cancer recurrence by preventing multinucleation following targeted therapy. *Cancer Cell*, 2013, 24(1): 30-44
- [21] Pereira MC, de Bessa-Garcia SA, Burikhanov R, et al. Prostate apoptosis response-4 is involved in the apoptosis response to docetaxel in MCF-7 breast cancer cells. *Int J Oncol*, 2013, 43(2): 531-8
- [22] Bergmann M, Kukoc-Zivojnov N, Chow KU, et al. Prostate apoptosis response gene-4 sensitizes neoplastic lymphocytes to CD95-induced apoptosis. *Ann Hematol*, 2004, 83(10): 646-53
- [23] Chaudhry P, Singh M, Parent S, et al. Prostate apoptosis response 4 (Par-4), a novel substrate of caspase-3 during apoptosis activation. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(4): 826-39
- [24] Thayyullathil F, Pallichankandy S, Rahman A, et al. Caspase-3 mediated release of SAC domain containing fragment from Par-4 is necessary for the sphingosine-induced apoptosis in Jurkat cells. *J Mol Signal*, 2013, 8(1): 2
- [25] Sharma AK, Kline CL, Berg A, et al. The Akt inhibitor ISC-4 activates prostate apoptosis response protein-4 and reduces colon tumor growth in a nude mouse model. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(13): 4474-83
- [26] Burikhanov R, Zhao Y, Goswami A, et al. The tumor suppressor Par-4 activates an extrinsic pathway for apoptosis. *Cell*, 2009, 138(2): 377-88
- [27] Hebbar N, Wang C, Rangnekar VM. Mechanisms of apoptosis by the tumor suppressor Par-4. *J Cell Physiol*, 2012, 227(12): 3715-21
- [28] Cheema SK, Mishra SK, Rangnekar VM, et al. Par-4 transcriptionally regulates Bcl-2 through a WT1-binding site on the bcl-2 promoter. *J Biol Chem*, 2003, 278(22): 19995-20005
- [29] Brewer G. Regulation of c-myc mRNA decay *in vitro* by a phorbol ester-inducible, ribosome-associated component in differentiating megakaryoblasts. *J Biol Chem*, 2000, 275(43): 33336-45
- [30] Garcia-Cao I, Lafuente MJ, Criado LM, et al. Genetic inactivation of Par4 results in hyperactivation of NF- $\kappa$ B and impairment of JNK and p38. *EMBO Rep*, 2003, 4(3): 307-12
- [31] Lee TJ, Jang JH, Noh HJ, et al. Overexpression of Par-4 sensitizes TRAIL-induced apoptosis via inactivation of NF- $\kappa$ B and Akt signaling pathways in renal cancer cells. *J Cell Biochem*, 2010, 109(5): 885-95
- [32] Gurumurthy S, Goswami A, Vasudevan KM, et al. Phosphorylation of Par-4 by protein kinase A is critical for apoptosis. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(3): 1146-61
- [33] Ranganathan P, Rangnekar VM. Regulation of cancer cell survival by Par-4. *Ann N Y Acad Sci*, 2005, 1059: 76-85
- [34] Kline CL, Shanmugavelandy SS, Kester M, et al. Delivery of PAR-4 plasmid *in vivo* via nanoliposomes sensitizes colon tumor cells subcutaneously implanted into nude mice to 5-FU. *Cancer Biol Ther*, 2009, 8(19): 1831-7
- [35] Rah B, Amin H, Yousuf K, et al. A novel MMP-2 inhibitor 3-azidowithaferin A (3-azidoWA) abrogates cancer cell invasion and angiogenesis by modulating extracellular Par-4. *PLoS One*, 2012, 7(9): e44039
- [36] Lo B, Strasser G, Sagolla M, et al. Lkb1 regulates organogenesis and early oncogenesis along AMPK-dependent and -independent pathways. *J Cell Biol*, 2012, 199(7): 1117-30
- [37] Boehrer S, Chow KU, Puccetti E, et al. Deregulated expression of prostate apoptosis response gene-4 in less differentiated lymphocytes and inverse expressional patterns of par-4 and bcl-2 in acute lymphocytic leukemia. *Hematol J*, 2001, 2(2): 103-7
- [38] Martin P, Moscat J. Th1/Th2 differentiation and B Cell function by the atypical PKCs and their regulators. *Front Immunol*, 2012, 3: 241-6
- [39] Azmi AS, Aboukameel A, Bao B, et al. Selective inhibitors of nuclear export block pancreatic cancer cell proliferation and reduce tumor growth in mice. *Gastroenterology*, 2013, 144(2): 447-56