

DOI: 10.13376/j.cblls/2018065

文章编号: 1004-0374(2018)05-0545-06

# MAOA与肿瘤关系的研究进展

黄炳御, 唐旭东\*

(广东医科大学生物化学与分子生物学研究所, 广东医科大学抗肿瘤活性物质研发协同创新中心, 湛江 524023)

**摘要:** 单胺氧化酶 A (monoamine oxidase A, MAOA) 是一种线粒体结合酶, 已证实其缺陷与负面情绪密切相关。近几年发现 MAOA 在部分肿瘤的发生、发展和预后中起到重要作用。现对 MAOA 在前列腺癌、肝癌、胆管癌、淋巴瘤、乳腺癌、胰腺癌中的表达以及作用的研究进展进行综述, 并且展望未来 MAOA 在肿瘤研究中的方向及其临床应用前景。

**关键词:** 单胺氧化酶 A; 肿瘤; 机制

中图分类号: Q71; R73 文献标志码: A

## Progress in the relationship between MAOA and tumor

HUANG Bing-Yu, TANG Xu-Dong\*

(Institute of Biochemistry and Molecular Biology, Collaborative Innovation Center for Antitumor Active Substance Research and Development, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, China)

**Abstract:** Monoamine oxidase A, a mitochondrial-binding enzyme, has a close association with negative emotions. In recent years, MAOA has been found to play an important role in the occurrence, development, and prognosis of some tumors. This review summarized MAOA expression in prostate cancer, hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, lymphoma, breast cancer, and pancreatic ductal adenocarcinoma as well as the research progress on the role of MAOA in these tumors, and also gave fresh perspectives on further investigation and clinical application of MAOA.

**Key words:** monoamine oxidase A; tumor; mechanism

### 1 介绍

单胺氧化酶 (monoamine oxidase, MAO) 基于底物选择性和抑制剂敏感性可分为 A (MAOA) 和 B (MAOB) 两种同工酶, 这两种酶均由不同的多肽组成。MAOA 和 MAOB 基因都定位于 X 染色体 (Xp11.23) 上, 但由于两者的启动子不同, 编码出来的蛋白质迥异。MAOA 和 MAOB 基因都包含 15 个外显子, 且具有相同内含子-外显子结构。

MAOA 主要存在于儿茶酚胺能神经元中<sup>[1]</sup>, 其对底物 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)、去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE)、多巴胺 (dopamine, DA) 和抑制剂 clorgyline 具有较高的亲和力。已有大量的研究表明, MAOA 基因缺陷与冲动性攻击行为以及焦虑、抑郁、愤怒等负面情绪密切相关<sup>[2-3]</sup>。

近几年研究发现, MAOA 可能在促进肿瘤迁移、侵袭及上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 中发挥重要作用<sup>[4]</sup>。本文即对近年来 MAOA 和肿瘤关系的研究进展做一综述。

### 2 MAOA与肿瘤

近年来发现, MAOA 在不同肿瘤中的表达情况不同, MAOA 在前列腺癌、经典的霍奇金淋巴瘤

收稿日期: 2017-10-11; 修回日期: 2017-11-24

基金项目: 国家自然科学基金项目(81372511); 广东省自然科学基金项目(2017A030313539); 广东省产业技术开发研究与开发专项资金项目(2013B031100002); 广东省“扬帆计划”培养高层次人才项目(201635011)

\*通信作者: E-mail: tangxudong2599@126.com; Tel: 13302571221

和乳腺癌组织中高表达,而在肝癌、胰腺导管腺癌和胆管癌组织中表达明显下调<sup>[4-9]</sup>。

## 2.1 MAOA与前列腺癌(prostatic cancer, PCa)

PCa 作为全球癌症特异性死亡的第六大原因,近年来死亡率有所下降,但由于诊疗技术的不断进步和高强度的筛查,前列腺癌在全球的发病率不断增加<sup>[10-11]</sup>。

MAOA 与 PCa 的关系相对于 MAOA 和其他肿瘤的关系是目前研究最为深入的。True 等<sup>[12]</sup>对 469 个良性样本和 889 个癌症样本比较表明,相对良性分泌上皮,癌细胞上皮中 MAOA 蛋白表达升高; MAOA 蛋白表达在 Gleason 4 或 5 样品中比 Gleason 3 样品显著升高,证明了 MAOA 和 PCa 存在显著的相关性,最重要的是, Gleason 等级越高, MAOA 表达量就越多。随着研究的深入, Wu 等<sup>[4]</sup>利用一系列临床样本作为金标准,通过典型的形态学特征,如肿瘤腺体的合并和细胞学去分化,也一致地观察到高 Gleason 等级 (grade 5) 的 PCa 不同于低 Gleason 等级 (grade 3) 的 PCa, 高 Gleason 等级 (grade 5) 的 PCa 表现出上皮标志物 E-钙黏蛋白 (E-cadherin) 表达下降以及间质标志物波形蛋白 (vimentin) 和 MAOA 蛋白的表达升高。紧接着, Wu 等<sup>[4]</sup>研究发现, PCa 组织中高表达的 MAOA 与迁移、侵袭及 EMT 的发生发展密切相关,同时高表达的 MAOA 还促进低氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 高表达, MAOA 通过增加活性氧簇 (reactive oxygen species, ROS) 的产生和破坏脯氨酸羟化酶 (prolyl hydroxylase, PHD) 的方式调节 HIF-1 $\alpha$  蛋白的稳定性,进而诱导 HIF-1 $\alpha$  关键的靶基因来调节 EMT 和癌症的进展。

在通路方面, Wu 等<sup>[4]</sup>发现 MAOA 能够激活血管内皮生长因子-A (vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A)/神经纤毛蛋白-1 (neuropilin-1, NRP-1) 信号及其下游 AKT/FOXO1 通路。VEGF-A/NRP-1 的活化促进 AKT 及其下游因子 FOXO1 的磷酸化,使 FOXO1 从细胞核转移到细胞质,从而减少对 *Twist1* 基因的抑制。*Twist1* 作为 MAOA 下游的靶基因,同时也是 AKT 下游的靶基因,但特异性调节 *Twist1* 基因的 AKT 还未明确<sup>[13-14]</sup>。*Twist1* 的表达直接由转录因子 FOXO1 调节,增加 FOXO1 的表达可减少 *Twist1* 的产生,敲低 FOXO1 基因则上调 *Twist1* 的表达,说明两者存在负相关的关系,以此共同促进了 EMT 的进展。

Wu 等<sup>[15]</sup>的另一项研究指出,在肿瘤-基质细

胞间的相互作用下,依赖 MAOA 激活的 Shh-IL-6-RANKL 信号通路促进 PCa 转移。MAOA 通过下游信号通路音猬因子 (sonic hedgehog, Shh) 以旁分泌的方式促进肿瘤-基质间的相互作用, Hedgehog (Hh) 中的 3 个配体之一 (Hh 的三个配体分别是 Dhh、Shh、Ihh, 这里结合跨膜蛋白的是 Shh 配体) 与跨膜蛋白 *Ptch1* 结合激活 Hh 信号,从而减轻了对下游 *Smoothed (SMO)* 的抑制,同时激活了 *Gli* 转录因子 (Shh 的转录因子),促进其向细胞核易位和诱导下游基因表达<sup>[16]</sup>。Hh 的异常激活与多种肿瘤的进展和转移密切相关,尤其是骨转移<sup>[17-20]</sup>。MAOA 通过下游效应物 *Twist1* 直接结合到异常激活的 Shh 启动子中的 E 盒,发生相互作用,成骨细胞中 Shh 信号激活促进了 PCa 生长, MAOA 介导的细胞信号转导可促进肿瘤与骨微环境之间的通讯,其中 Shh 发挥旁分泌作用。将成骨细胞与 PCa 细胞共培养时发现, IL-6 作为成骨细胞中调节肿瘤生长的 MAOA 信号转导必需的旁分泌介质,采用 ELISA 分析确定其分泌水平取决于 MAOA/Shh 途径,当抑制共培养中 MAOA 表达时, IL-6 的上调也被抑制。由于 MAOA 过表达的肿瘤细胞在小鼠骨骼中引发溶骨性表型,将破骨细胞暴露于 PCa 细胞和成骨细胞共培养的条件培养基中,发现 MAOA 通过旁分泌 Shh 信号诱导成骨细胞核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体 (receptor activator for nuclear factor- $\kappa$ B ligand, RANKL) (一种破骨细胞发生的诱导剂) 和 IL-6 的产生来促进小鼠骨骼的溶骨性表型 (即发生破骨细胞分化),证明了细胞-细胞相互作用的复合三联体调节肿瘤和溶骨性微环境表型。

随着机制研究的深入,在药物治疗方面也有很多突破。目前可以延长晚期耐药性 PCa 患者生存期的措施很少,有幸的是已发现化疗药物 docetaxel, 缺点是 docetaxel 导致的耐药是治疗晚期 PCa 的主要障碍<sup>[21]</sup>。clorgyline 是一种不可逆的 MAOA 抑制剂,目前主要用于治疗多种神经系统疾病,如抑郁症<sup>[22]</sup>。Gordon 等<sup>[23]</sup>发现 MAOA 作为细胞保护性抗性酶在前列腺癌中高表达,并与临床结果相关联。在体外,细胞毒性化疗诱导 MAOA 表达,高表达的 MAOA 增强细胞暴露于 docetaxel 的存活能力。当使用 MAOA 抑制剂 clorgyline 抑制 MAOA 活性时,就会增强 docetaxel 诱导凋亡的反应和细胞毒性。Zhao 等<sup>[24]</sup>还发现 clorgyline 在高等级 PCa 中的两个主要作用,即抗肿瘤形成和促分化。Wu 等<sup>[25]</sup>设计并合成了一种新的靶向 MAOA 抑制剂 NMI (near-

infrared dye conjugate), 它由靶向的近红外染料和 MAOA 抑制剂 clorgyline 共同构成, 细胞实验发现 NMI 能够减少 PCa 集落形成、迁移及侵袭。在细胞活力和增殖实验中, NMI 的效力是 clorgyline 的 12~20 倍, 在降低细胞活性和细胞数目方面的效率也明显强于 clorgyline, 在抑制集落形成方面两者没区别。在异种移植的裸鼠模型中, NMI 能够降低肿瘤生长的速度, 还发现其能够抑制增殖、促凋亡、抑制血管形成。这表明 NMI 可能成为用于治疗 and 诊断这类癌症的新型药理学试剂。Du 等<sup>[26]</sup>发现癌症相关成纤维母细胞 (cancer-associated fibroblasts, CAFs) 可通过 MAOA/mTOR/HIF-1 $\alpha$  信号通路诱导 PCa 细胞的 EMT 和侵袭, 并利用 ROS 介导 PCa 的迁移和侵袭性表型, 而姜黄素能够消除 CAF 诱导的侵袭和 EMT。

## 2.2 MAOA与肝癌

有证据表明神经系统在癌症中起到重要作用<sup>[27]</sup>。肾上腺素能神经递质去甲肾上腺素 (NE) 和肾上腺素 (epinephrine, E) 已经报道在多种类型癌症中通过  $\beta$ -ARs 促进肿瘤细胞迁移和侵袭<sup>[28-29]</sup>。降解 NE/E 的酶主要是 MAOA, MAOA 除了在神经元和星形胶质细胞表达外, 也在肝脏、消化道、胎盘等器官表达<sup>[30-31]</sup>。Li 等<sup>[8]</sup>从 GEO 数据库通过分析三个独立的肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 基因芯片数据集发现, 与非肿瘤肝组织相比较, MAOA mRNA 水平在大多数 HCC 中显著下调。利用免疫组织化学技术检查了 254 例 HCC 和相应的正常肝脏组织中 MAOA 的表达水平, 结果表明, MAOA 表达在 70.5% (179/254) 的 HCC 中下调, MAOA 高表达与改善整个生存期密切相关。这些研究结果说明 MAOA 可能成为评价 HCC 预后和进展的指标。Li 等<sup>[8]</sup>的进一步研究发现 NE/E 促进 HCC 的侵袭, 这些作用可以被 MAOA 消除。体外细胞实验显示, MAOA 能够从 HCC 微环境中去除 NE/E, HCC 组织中的 NE/E 水平与 MAOA 表达呈负相关。为探索 MAOA 在体内对癌症的作用, 将 Lenti-MAOA 感染的肝癌细胞 SMMC-7721 原位注射到裸鼠来评估肝内转移以及静脉注射评估远处转移, 肝脏和肺组织的组织学检查显示, 移植有 MAOA 过表达肝癌细胞的裸鼠肝脏和肺转移性结节少于对照组, 表明增加 MAOA 表达或者酶活性可能有利于 HCC 的治疗。

## 2.3 MAOA与胆管癌

Alpini 等<sup>[32]</sup>研究发现, MAOA 在部分肝细胞

型胆管癌 (intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC) 细胞系和有限的活体组织样本中的表达被抑制。Huang 等<sup>[7]</sup>对 MAOA 表达与胆管癌的病理生理参数进行了相关性分析。他们评估了 MAOA 的免疫反应性, 分类为无至低或中等至强。染色强度分布规律显示, 100% 的良性活体组织样本具有中等到强的染色, 而胆管癌活体组织样本中大约 50% 属于无到低的分类。显微切割分离肿瘤组织及周围组织进行 mRNA 检测显示, 与良性样本和肿瘤周围组织相比较, 恶性样本中 MAOA mRNA 表达明显下调。另外, MAOA 高表达患者的预后及生存率明显高于 MAOA 无表达或低表达患者。对其机制研究发现 MAOA 启动子区域在胆管癌 (cholangiocarcinoma, CCA) 表现为高甲基化, 高甲基化不是影响 MAOA 表达的唯一因素, 但 CCA 样本中甲基化程度与 MAOA 表达呈显著的负相关。对此, Huang 等<sup>[7]</sup>发现 MAOA 表达也受 IL-6 介导。CCA 细胞分泌高水平的 IL-6<sup>[33]</sup>, 调节各种靶基因的超甲基化<sup>[34]</sup>。评估 IL-6 信号在 MAOA 表达中的作用时发现 IL-6 可能通过促进 R1 阻遏物 (MAOA 启动子新型阻遏物, 能够与 SP-1 结合从而发挥作用) 和 MAOA 启动子之间的相互作用来对 MAOA 表达施加影响, 将 SP-1 (MAOA 启动子含有 4 个公认的 SP-1 位点) 从细胞核挤出从而通过 SP-1 抑制阳性转录调控。为了确定 MAOA 表达在 CCA 中的作用, 利用转染的方式建立了 MAOA 过表达的胆管癌细胞系, 确定了 MAOA 过表达胆管癌细胞系的 MAOA 表达量比模拟转染细胞 (作为过表达 MAOA 胆管癌细胞的对照组) 高约 14 倍, 而 5-羟色胺的分泌量比模拟转染组低约 40%。实验中发现高水平的 MAOA 表达能明显减缓肿瘤的生长。评估其侵袭性发现, MAOA 过表达的细胞与模拟转染组相比, 其侵袭指数明显降低。综上所述, MAOA 可能作为评价 CCA 进展及预后的标志, 高表达 MAOA 也可能有助于胆管癌的治疗。

## 2.4 MAOA与淋巴瘤

经典霍奇金淋巴瘤 (classical hodgkin lymphoma, cHL) 是最常见的淋巴瘤类型之一, 虽然 5 年总体生存率约为 85%, 但是治疗相关副作用包括继发性癌症、心血管疾病和肺纤维化的高终身风险导致其死亡率随时间而增加<sup>[35]</sup>。

在 cHL 或其他淋巴瘤亚型中尚未研究 MAOA 表达, Li 等<sup>[6]</sup>检查了 cHL 原代组织样本、各种非霍奇金淋巴瘤亚型以及反应增生性淋巴结组织样本

中的 MAOA 表达情况。在 241 例 cHL 病例中, 霍奇金里德斯登伯格 (Hodgkin reed-sternberg, HRS) 细胞绝大部分都表达 MAOA, 超过一半显示强烈到中度的 MAOA 染色。通过分析 cHL 组织学亚型发现, MAOA 表达在结节硬化型 (nodular sclerosis, NS) 病例中最为普遍, 在反应增生性淋巴组织中和 119 例非霍奇金淋巴瘤中未观察到 MAOA 染色。进一步从原发性淋巴瘤标本获得的蛋白质表达数据显示, MAOA 表达在大多数 cHL 衍生的细胞系, 非霍奇金淋巴瘤衍生的细胞系中则没有。

使用 MAOA 抑制剂 clorgyline 处理 cHL 细胞系 L1236 和 U-HO1, 结果显示 L1236 的细胞活力被抑制, U-HO1 的生长也被抑制, 同时 clorgyline 以剂量依赖的方式抑制集落形成。最后证实联合应用 ABVD (doxorubicin、bleomycin、vinblastine、dacarbazine) 与 clorgyline 可显著降低体外细胞生存的能力<sup>[6]</sup>。

## 2.5 MAOA与乳腺癌

Satram-Maharaj 等<sup>[5]</sup>将 MAOA 选择性抑制剂 clorgyline 分别作用于两种乳腺癌细胞系, 即雌激素受体 (ER) 阳性 MCF-7 和 ER 阴性 MDA-MB-231 细胞系, 两种细胞系的 MAOA 均被 clorgyline 明显抑制。实验中观察到 clorgyline 不改变 MCF-7 的锚定非依赖生长, MDA-MB-231 细胞的集落生长却被显著抑制, 还发现 clorgyline 治疗提高了 MDA-MB-231 细胞的迁移率和侵袭能力, 但是对 MCF-7 细胞没有影响。说明 MAOA 抑制剂改变了锚定非依赖生长的乳腺癌细胞的生长、迁移、侵袭。随后通过对其 EMT 标志物检测了解到, 半定量密度测定显示波形蛋白 Vimentin 弥漫分布于 MCF-7 细胞中 (包括核内), clorgyline 治疗后观察到 Vimentin 适度增加, E-cadherin 在治疗后显著增加。在 MDA-MB-231 细胞, clorgyline 的治疗不改变 Vimentin 的表达, 而是增强了 E-cadherin 的免疫荧光。这种 clorgyline 诱导的 E-cadherin 变化不依赖转录。最后, 把 clorgyline 作用于 Au565 ER 阴性乳腺癌细胞系发现, clorgyline 的作用不依赖于细胞的 ER 状态, 更多地依赖于 EMT 状态<sup>[5]</sup>。

Satram-Maharaj 等<sup>[5]</sup>的研究支持操纵 MAOA 系统可能易于乳腺癌在临床上转移, 为乳腺癌的诊断、预后和预防转移等方面提供新的策略和见解。

## 2.6 MAOA与胰腺癌

在发达国家, 胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 仍然是主要的致死性癌症,

作为癌症相关死亡的第四大原因, 其 5 年生存率低于 6%<sup>[36]</sup>。

5-HT 是一种重要的神经递质, 其由 TPH1 和 TPH2 两种色氨酸羟化酶亚型构成, 5-HT 的降解主要由线粒体酶 MAOA 催化<sup>[37]</sup>。Jiang 等<sup>[9]</sup>最近发现 5-HT 及其受体与 PDAC 的进展存在显著的相关性。通过免疫组织化学法分析 311 例 PDAC 样本发现, TPH1 与 TNM 分期及肿瘤大小呈正相关, 可预测患者的不良预后; 相反, MAOA 在 PDAC 组织中表达下调, 其与 TNM 分期及肿瘤大小呈负相关, 而且 MAOA 表达上调预示患者预后良好<sup>[9]</sup>。因此, 上调 MAOA 表达可能成为治疗 PDAC 的有效途径之一。

## 3 小结

MAOA 最初因在基因缺陷方面导致的神经、精神疾病而被人们普遍研究, 近几年越来越多的研究发现 MAOA 和肿瘤之间存在相关性, 并且在肿瘤的发生、发展以及预后中起到了重要的作用。然而 MAOA 的表达在不同的肿瘤中是相互矛盾的, 比如在前列腺癌、淋巴瘤以及乳腺癌表达增加, 而在肝癌、胰腺癌和胆管癌表达却明显下调, 这也为 MAOA 在肿瘤中的研究增添了很大的麻烦。当前对 MAOA 在癌症方面的研究存在偏倚: 在前列腺癌和 MAOA 的相关性上研究较为深入, 最近在肝癌和胰腺癌中已证实可通过降解 MAOA 下游神经递质来影响肿瘤的发生发展, 并有较为深入的研究, 但 MAOA 和其他肿瘤之间的关系还有待进一步深入的研究。

在将 MAOA 作为防治肿瘤的靶点和策略之前, 还面临许多亟待解决的问题: (1) MAOA 在不同的癌症中的作用机制不尽相同, 今后的研究还需进一步明确不同的机制在不同肿瘤中的作用, 是否在不同癌症中存在交叉; (2) clorgyline 作为选择性 MAOA 抑制剂, 在前列腺癌中使用可以抑制肿瘤的发展进而改善预后, 而在乳腺癌中应用却促进其 EMT。所以亟待解决如何在临床上合理以及规范化使用 clorgyline, 同时还应该开发、研制具有针对性的药物来治疗不同类型的肿瘤。

## [参 考 文 献]

- [1] Shih JC, Chen K, Ridd MJ. Monoamine oxidase: from genes to behavior. *Annu Rev Neurosci*, 1999, 22:197-217
- [2] Rozycka A, Sloprien R, Sloprien A, et al. The MAOA, COMT, MTHFR and ESRI gene polymorphisms are

- associated with the risk of depression in menopausal women. *Maturitas*, 2016, 84: 42-54
- [3] Liu Z, Huang L, Luo XJ, et al. MAOA variants and genetic susceptibility to major psychiatric disorders. *Mol Neurobiol*, 2016, 53: 4319-27
- [4] Wu JB, Shao C, Li X, et al. Monoamine oxidase A mediates prostate tumorigenesis and cancer metastasis. *J Clin Invest*, 2014, 124: 2891-908
- [5] Satram-Maharaj T, Nyarko JN, Kuski K, et al. The monoamine oxidase-A inhibitor clorgyline promotes a mesenchymal-to-epithelial transition in the MDA-MB-231 breast cancer cell line. *Cell Signal*, 2014, 26: 2621-32
- [6] Li PC, Siddiqi IN, Mottok A, et al. Monoamine oxidase A is highly expressed in classical Hodgkin lymphoma. *J Pathol*, 2017, 243: 220-9
- [7] Huang L, Frampton G, Rao A, et al. Monoamine oxidase A expression is suppressed in human cholangiocarcinoma via coordinated epigenetic and IL-6-driven events. *Lab Invest*, 2012, 92: 1451-60
- [8] Li J, Yang XM, Wang YH, et al. Monoamine oxidase A suppresses hepatocellular carcinoma metastasis by inhibiting the adrenergic system and its transactivation of EGFR signaling. *J Hepatol*, 2014, 60: 1225-34
- [9] Jiang SH, Li J, Dong FY, et al. Increased serotonin signaling contributes to the Warburg effect in pancreatic tumor cells under metabolic stress and promotes growth of pancreatic tumors in mice. *Gastroenterology*, 2017, 153: 277-91
- [10] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64: 9-29
- [11] Plata Bello A, Concepcion Masip T. Prostate cancer epidemiology. *CA Cancer J Clin*, 2014, 67: 373-82
- [12] True L, Coleman I, Hawley S, et al. A molecular correlate to the Gleason grading system for prostate adenocarcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 10991-6
- [13] Xue G, Restuccia DF, Lan Q, et al. Akt/PKB-mediated phosphorylation of Twist1 promotes tumor metastasis via mediating cross-talk between PI3K/Akt and TGF- $\beta$  signaling axes. *Cancer Discov*, 2012, 2: 248-59
- [14] Vichalkovski A, Gresko E, Hess D, et al. PKB/AKT phosphorylation of the transcription factor Twist-1 at Ser42 inhibits p53 activity in response to DNA damage. *Oncogene*, 2010, 29: 3554-65
- [15] Wu JB, Yin L, Shi C, et al. MAOA-dependent activation of Shh-IL6-RANKL signaling network promotes prostate cancer metastasis by engaging tumor-stromal cell interactions. *Cancer Cell*, 2017, 31: 368-82
- [16] McMillan R, Matsui W. Molecular pathways: the hedgehog signaling pathway in cancer. *Clin Cancer Res*, 2012, 18: 4883-8
- [17] Cannonier SA, Gonzales CB, Ely K, et al. Hedgehog and TGF $\beta$  signaling converge on Gli2 to control bony invasion and bone destruction in oral squamous cell carcinoma. *Oncotarget*, 2016, 7: 76062-75
- [18] Amakye D, Jagani Z, Dorsch M. Unraveling the therapeutic potential of the Hedgehog pathway in cancer. *Nat Med*, 2013, 19: 1410-22
- [19] Alexaki VI, Javelaud D, Van Kempen LC, et al. GLI2-mediated melanoma invasion and metastasis. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102: 1148-59
- [20] Sanchez P, Hernandez AM, Stecca B, et al. Inhibition of prostate cancer proliferation by interference with SONIC HEDGEHOG-GLI1 signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 12561-6
- [21] Zhang G, Tian X, Li Y, et al. miR-27b and miR-34a enhance docetaxel sensitivity of prostate cancer cells through inhibiting epithelial-to-mesenchymal transition by targeting ZEB1. *Biomed Pharmacother*, 2017, 97: 736-44
- [22] Garcia-Miralles M, Ooi J, Ferrari Bardile C, et al. Treatment with the MAO-A inhibitor clorgyline elevates monoamine neurotransmitter levels and improves affective phenotypes in a mouse model of Huntington disease. *Exp Neurol*, 2016, 278: 4-10
- [23] Gordon RR, Wu M, Huang CY, et al. Chemotherapy-induced monoamine oxidase expression in prostate carcinoma functions as a cytoprotective resistance enzyme and associates with clinical outcomes. *PLoS One*, 2014, 9: e104271
- [24] Zhao H, Flamand V, Peehl DM. Anti-oncogenic and pro-differentiation effects of clorgyline, a monoamine oxidase A inhibitor, on high grade prostate cancer cells. *BMC Med Genomics*, 2009, 2: 55
- [25] Wu JB, Lin TP, Gallagher JD, et al. Monoamine oxidase A inhibitor-near-infrared dye conjugate reduces prostate tumor growth. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 2366-74
- [26] Du Y, Long Q, Zhang L, et al. Curcumin inhibits cancer-associated fibroblast-driven prostate cancer invasion through MAOA/mTOR/HIF-1 $\alpha$  signaling. *Int J Oncol*, 2015, 47: 2064-72
- [27] Magnon C, Hall SJ, Lin J, et al. Autonomic nerve development contributes to prostate cancer progression. *Science*, 2013, 341: 1236361
- [28] Schuller HM. Neurotransmitter receptor-mediated signaling pathways as modulators of carcinogenesis. *Prog Exp Tumor Res*, 2007, 39: 45-63
- [29] Entschladen F, Drell TL 4th, Lang K, et al. Tumour-cell migration, invasion, and metastasis: navigation by neurotransmitters. *Lancet Oncol*, 2004, 5: 254-8
- [30] Lung FW, Tzeng DS, Huang MF, et al. Association of the MAOA promoter uVNTR polymorphism with suicide attempts in patients with major depressive disorder. *BMC Med Genet*, 2011, 12: 74
- [31] Fergusson DM, Boden JM, Horwood LJ, et al. MAOA, abuse exposure and antisocial behaviour: 30-year longitudinal study. *Br J Psychiatry*, 2011, 198: 457-63
- [32] Alpini G, Invernizzi P, Gaudio E, et al. Serotonin metabolism is dysregulated in cholangiocarcinoma, which has implications for tumor growth. *Cancer Res*, 2008, 68: 9184-93
- [33] Shimura T, Shibata M, Gonda K, et al. Clinical significance of soluble intercellular adhesion molecule-1 and interleukin-6 in patients with extrahepatic cholangiocarcinoma. *J Invest Surg*, 2017, 19: 1-8
- [34] An F, Yamanaka S, Allen S, et al. Silencing of miR-370 in

- human cholangiocarcinoma by allelic loss and interleukin-6 induced maternal to paternal epigenotype switch. *PLoS One*, 2012, 7: e45606
- [35] Kiserud CE, Loge JH, Fossa A, et al. Mortality is persistently increased in Hodgkin's lymphoma survivors. *Eur J Cancer*, 2010, 46: 1632-9
- [36] Wolfgang CL, Herman JM, Laheru DA, et al. Recent progress in pancreatic cancer. *CA Cancer J Clin*, 2013, 63: 318-48
- [37] Naoi M, Maruyama W, Shamoto-Nagai M. Type A monoamine oxidase and serotonin are coordinately involved in depressive disorders: from neurotransmitter imbalance to impaired neurogenesis. *J Neural Transm (Vienna)*, 2017, 125: 53-66