

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.10.011

GPC3 对肝癌细胞糖酵解的调控作用研究 *

姚戈冰^{1#} 张利旺^{2#} 阴继凯¹ 王成果¹ 鲁建国^{1Δ} 袁 军^{3Δ}

(1 空军军医大学唐都医院普外科 陕西 西安 710038; 2 空军军医大学唐都医院医教部 陕西 西安 710038;

3 空军军医大学唐都医院 陕西 西安 710038)

摘要 目的:探讨 GPC3(glypican 3)在肝癌细胞糖酵解中的调控作用。**方法:**采用 siRNA(small interfering RNA)干扰肝癌细胞中 GPC3 的表达后,采用 qPCR(quantitative PCR)与 Western blot 实验检测肿瘤糖酵解关键调控分子 Glut1(glucose transporter-1)、HK2(hexokinase 2)与 LDH-A(Lactate Dehydrogenase A)的表达,通过检测培养液中葡萄糖的减少量分析 GPC3 对细胞葡萄糖摄取情况,通过检测培养液中乳酸含量与 PH 值分析 GPC3 对细胞乳酸产生的影响,通过检测细胞的氧耗速率,分析 GPC3 对线粒体氧化磷酸化功能的影响。**结果:**干扰肝癌细胞中 GPC3 的表达可抑制糖酵解关键调控分子 Glut1、HK2 与 LDH-A 表达,降低肝癌细胞葡萄糖摄取速率和细胞氧耗速率,且细胞培养液 PH 升高,乳酸产生减少。**结论:**肝癌细胞中 GPC3 高表达通过上调糖酵解关键调控分子 Glut1、HK2 与 LDH-A 表达而促进肝癌细胞糖酵解效应,同时抑制线粒体氧化磷酸化活性。这些结果进一步提示糖代谢重编程可能是 GPC3 促进肝癌增殖与转移的重要机制。

关键词:GPC3;肝癌;糖酵解;氧化磷酸化

中图分类号:R-33;R735.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)10-1860-05

Effect of GPC3 on the Regulation of Glycolysis in Hepatocellular Carcinoma*

YAO Ge-bing^{1#}, ZHANG Li-wang^{2#}, YIN Ji-kai¹, WANG Cheng-guo¹, LU Jian-guo^{1Δ}, YUAN Jun^{3Δ}

(1 Department of general surgery, Tangdu Hospital, The Air Force Military Medical university, Xi'an, Shaanxi, 710038, China;

2 Department of medical administration, Tangdu Hospital, The Air Force Military Medical university, Xi'an, Shaanxi, 710038, China;

3 Tangdu Hospital, The Air Force Military Medical university, Xi'an, Shaanxi, 710038, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the role of GPC3 (glypican 3) in the regulation of glycolysis in HCC cells. **Methods:** The expression of Glut1 (glucose transporter-1), HK2 (hexokinase 2) and LDH-A (Lactate Dehydrogenase A) were detected by qPCR and Western blot analysis after the GPC3 was knocked-down by siRNA in HCC cells. Glucose uptake was analyzed by detecting the reduction of glucose in the culture medium of HCC cells. Lactate production was analyzed by detecting the concentration of Lactate and pH value in the culture medium of HCC cells. Oxidative phosphorylation was analyzed by measuring the rate of oxygen consumption in HCC cells. **Results:** After GPC3 was knocked-down by siRNA in HCC cells, the expression of Glut1, HK2 and LDH-A, and glucose uptake were significantly decreased, while pH value of the culture medium and the rate of oxygen consumption was significantly increased. **Conclusion:** High expression of GPC3 can promote the glycolytic effect of HCC cells by upregulating the expression of Glut1, HK2 and LDH-A, which are the key regulators of glycolysis, and inhibit the oxidative phosphorylation activity of HCC cells. These results suggest that glucose metabolism reprogramming is crucial for GPC3 to promote the proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma.

Key words: GPC3; Liver cancer; Glycolysis; Oxidative phosphorylation

Chinese Library Classification (CLC): R-33; R735.7 **Document Code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)10-1860-05

前言

代谢重编程是肿瘤细胞十大典型特征之一^[1]。Warburg 效

应是肿瘤细胞代谢重编程的最主要表现,即在非缺氧状态下,肿瘤细胞葡萄糖摄取与乳酸产生异常增多,而线粒体氧化磷酸化则被抑制^[2]。大量研究已证实糖酵解增强与肿瘤的发生与进

* 基金项目:陕西省社会发展科技攻关项目(2011K13-01-01;2012K13-02-13)

作者简介:姚戈冰(1980-),男,博士研究生,主要研究方向:门静脉高压和肝脏肿瘤,E-mail: yaoagebing@163.com;

张利旺(1980-),男,博士,副教授,主要研究方向:肿瘤免疫治疗,E-mail: zhanglw@fmmu.edu.cn

为共同第一作者

Δ 通讯作者:鲁建国,男,教授,主任医师,博士研究生导师,空军军医大学唐都医院普外科主任,

E-mail: lujguo@fmmu.edu.cn,电话:(029)84778265

袁军(1965-),男,教授,副主任医师,硕士,空军军医大学唐都医院副院长,E-mail: yuanj8412@fmmu.edu.cn,电话:(029)84777108

(收稿日期:2018-01-25 接受日期:2018-02-21)

展密切相关,其主要通过如下几方面参与肿瘤恶性进展^[2-3]:①糖酵解中间产物为肿瘤细胞的快速增殖提供脂类、氨基酸及核苷酸等大分子合成原料^[4];②糖酵解产生的还原性 NADPH 对抵抗细胞内活性氧(ROS)(Reactive Oxygen Species)与氧化应激具有重要意义^[5];③糖酵解产生乳酸分泌至细胞外环境,可促进肿瘤细胞的侵袭与转移;④糖酵解使肿瘤细胞对外界缺氧环境的适应能力增强^[6,7]。以往研究证实细胞内癌基因及相关通路激活,或抑癌基因及相关通路失活在肿瘤糖酵解增强中发挥重要的调控作用。然而,膜蛋白作为介导胞外信号传递的一类重要分子,其在肿瘤糖酵解中的作用却鲜有研究。

GPC3 是一种跨膜糖蛋白,以往研究证实 GPC3 在细胞生长、分化和迁移等过程中发挥重要作用^[8]。近年来研究证实 GPC3 在肝癌细胞中表达异常升高,而在正常肝或癌旁组织中却几乎不表达^[9-11]。GPC3 可通过激活细胞内 PI3K/Akt、 β -catenin 等通路促进肝癌细胞增殖与转移^[12]。然而, GPC3 在肿瘤糖代谢重编程中的作用尚不清楚。本研究主要探讨了 GPC3 在肝癌细胞糖酵解中的调控作用与机制。

1 材料与方法

1.1 肝癌细胞系与肝癌临床组织标本

1.1.1 细胞系 肝癌细胞系 SMMC-7721 购自中科院上海细胞所。细胞培养基为含 10%胎牛血清的 DMEM(Dulbecco's Modified Eagle Media),培养箱温度为 37℃,CO₂浓度为 5%。

1.1.2 肝癌患者组织标本 共收集 35 例原发性肝癌癌与癌旁组织样本,患者为 2012 年 1 月到 2015 年 12 月在唐都医院行肝癌根治性手术治疗的病人,患者男女性别比为 26/9。所有患者病理诊断明确,临床资料完整,均签署了知情同意书,手术取得组织后立即置于液氮中保存。

1.1.3 分子与生化试剂 1) 共设计两条靶向 GPC3 的 siRNA 干扰片段,其中,1 号干扰片段(si-GPC3#1)序列为:5'-CCUGU-UUCCAGUCAUCAUTT-3',2 号干扰片段 (si-GPC3#2) 序列为:5'-CCUGAAAGUAUUUGGGAUUUTT-3'。对照干扰片段序列为:5'-UUCUCCGAACGUGUCACGUTT-3'。干扰片段由上海吉玛公司合成。2) Glut1 抗体购自美国 Thermal 公司(货号为 PA5-27246),HK2 与 LDH-A 均购自武汉三鹰生物公司(货号分别为:22029-1-AP 与 19987-1-AP)。Total RNA 提取试剂盒购自 OMEGA 生物公司(货号:R6834);cDNA 反转录试剂盒购自 TaKaRa 生物公司(货号:D2680A);RIPA 裂解液购自 Beyotime 生物公司(货号:P0013B);BAC 蛋白定量试剂盒购自 Beyotime 生物公司(货号:P0009)。

1.2 实验方法和步骤

1.2.1 siRNA 干扰肝癌细胞中 GPC3 表达 将肝癌细胞 SMMC-7721 以 2×10^5 个细胞/孔接种至 6 孔板中,常规培养过夜。采用脂质体法(lip2000)进行 siRNA 转染,操作步骤严格按照说明书进行:首先用无血清培养基稀释 siRNA 和 lip2000,并于室温静置 5 min。接着将稀释好的脂质体用移液器转移至稀释好的干扰片段中,缓慢颠倒混匀后于室温下放置 30 min。用移液器将 100 μ L 干扰片段与脂质体混合物加入 6 孔板细胞中,培养 6 h 后更换新鲜培养液继续培养 24 h,收集细胞后用

于后续实验。

1.2.2 qPCR siRNA 干扰肝癌细胞 SMMC-7721 中 GPC3 表达后,提取细胞总 RNA 并反转录为 cDNA。qPCR 引物委托上海生工生物合成。引物序列分别为:Glut1:GGCCAAGAGT-GTGCTAAAGAA,ACAGCGTTGATGCCAGACAG;HK2:GA-GCCACCACTCACCTTACT,CCAGGCATTTCGGCAATGTG;LDH-A:ATGGCAACTCTAAAGGATCAGC,CCAACCCCAA-CAACTGTAATCT。内参基因 GAPDH:TGTGGGCATCAA-TGGATTTGG,ACACCATGTATTCCGGGTCAAT。用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算各分子相对表达。

1.2.3 Western Blot siRNA 干扰肝癌细胞 SMMC-7721 中 GPC3 表达后,用 RIPA 裂解液(含蛋白酶抑制剂)裂解细胞并提取细胞总蛋白,BAC 法测定蛋白浓度后加入上样缓冲液并煮沸 5 min。调整各组蛋白至合适浓度后上样并电泳,随后转移凝胶中蛋白至 PVDF 膜,用含 5%脱脂奶粉的 PBS 室温封闭 1 h,一抗于 4℃条件下过夜孵育,二抗于 28℃条件下孵育 2 h。最后用 ECL 化学发光法对结果进行检测与分析。

1.2.4 免疫组织化学染色 肿瘤组织用福尔马林固定 24 h,石蜡包埋后切片备用。染色流程为:首先,切片依次经二甲苯除蜡、梯度酒精水化、抗原修复与封闭后,加入 GPC3 与 HK2 抗体(1/200 稀释),4℃孵育过夜。其余步骤按商品化免疫组化试剂盒(福州迈新生物公司,KIT-5020)说明进行。用 DAB 显色液显色后用苏木精复染细胞核,最后,梯度酒精与二甲苯脱水透明后进行封片,并待切片晾干后于显微镜下观察拍照。

显微镜下将染色强度分为四个等级,分别为:阴性染色(-),弱阳性(+),中等阳性(++),强阳性(+++)。

1.2.5 葡萄糖摄取与乳酸产生速率检测 葡萄糖摄取与乳酸产生检测试剂盒均购自南京建成生物公司(货号分别为:F006, A019-2)。首先,将肝癌细胞 SMMC-7721 以 2×10^5 个细胞/孔接种至 6 孔板中,培养基最终体积为 3 mL,细胞常规培养 24 h 后收集各组细胞培养上清,各组细胞培养上清中葡萄糖与乳酸浓度测定均严格按试剂盒说明书进行。pH 测定采用贝尔分析仪器有限公司的 "BPP-920 实验室精密型 pH 计"。

1.2.6 细胞氧耗速率检测 采用 "782 Oxygen meter 氧电极" 对每组肝癌细胞的氧耗速率进行检测。实验开始前,首先用清洁剂清洁电极,之后依次安装阳性与阴性电极,连接连线后对电极进行校正并建立 "零氧线"。最后,依次对每组细胞氧耗速率进行测定。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 16.0 统计软件对数据进行分析,多组间差异比较采用单因素方差分析,两组间比较采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异具统计学意义。

2 结果

2.1 干扰 GPC3 可下调 Glut1、HK2 与 LDH-A 的表达

为研究 GPC3 在肝癌细胞糖酵解中作用,我们首先合成了 2 个靶向 GPC3 不同位置的 siRNA 片段,并对其干扰效率进行验证,结果如图 1 所示,siRNA#1 与 siRNA#2 均可显著抑制 SMMC-7721 细胞中 GPC3 的表达。

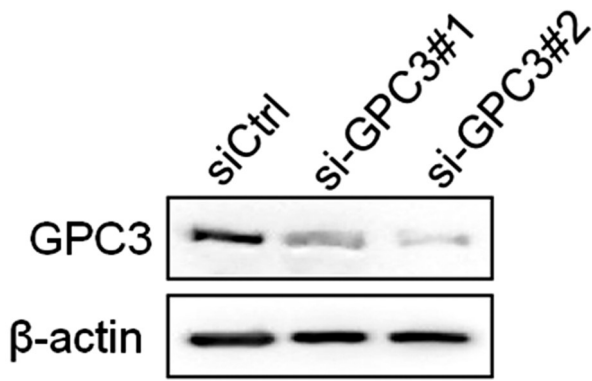


图1 肝癌细胞中 GPC3 干扰效率的 Western blot 分析

Fig.1 Western blot analysis for RNA interference efficiency of GPC3 in HCC cells

siRNA 干扰 SMMC-7721 细胞中 GPC3 表达后, 分别用 qPCR 与 Western blot 对参与糖酵解调控的关键分子 Glut1, HK2 及 LDH-A 表达进行分析, 结果显示: 干扰 GPC3 表达后, Glut1、HK2 及 LDH-A 的 mRNA 和蛋白水平均呈现不同程度下调(图 2)。

2.2 干扰 GPC3 可抑制肝癌细胞的葡萄糖摄取与乳酸产生

肿瘤细胞大量摄取外界环境中葡萄糖以维持自身较高的糖酵解活性。Glut1 是细胞膜上参与葡萄糖摄取的重要通道蛋白, 我们已证实干扰 GPC3 可抑制 Glut1 表达, 提示 GPC3 可能参与调控肝癌细胞对葡萄糖的摄取。

为进一步确认 GPC3 是否促进肝癌细胞对葡萄糖的摄取, 我们在细胞培养 24h 后, 对 GPC3 干扰组与对照组细胞培养上清中葡萄糖浓度进行了检测, 结果显示: 与对照相比, GPC3 干扰组细胞培养液中葡萄糖浓度较对照组更高, 提示 GPC3 干扰组细胞摄取消耗的葡萄糖较对照组更少, 证明 GPC3 干扰可抑制肝癌细胞对葡萄糖的摄取(图 3A)。

肿瘤细胞糖酵解增强时伴有大量乳酸的生成与胞外释放。为此, 我们进一步分析了 GPC3 对肝癌细胞乳酸产生的影响。细胞培养 24h 后, 与对照相比, GPC3 干扰组细胞培养液中乳酸含量显著低于对照组(图 3B), 而培养液 pH 值则高于对照组(图 3C)。以上结果表明干扰 GPC3 的表达可抑制肝癌细胞乳酸的产生。

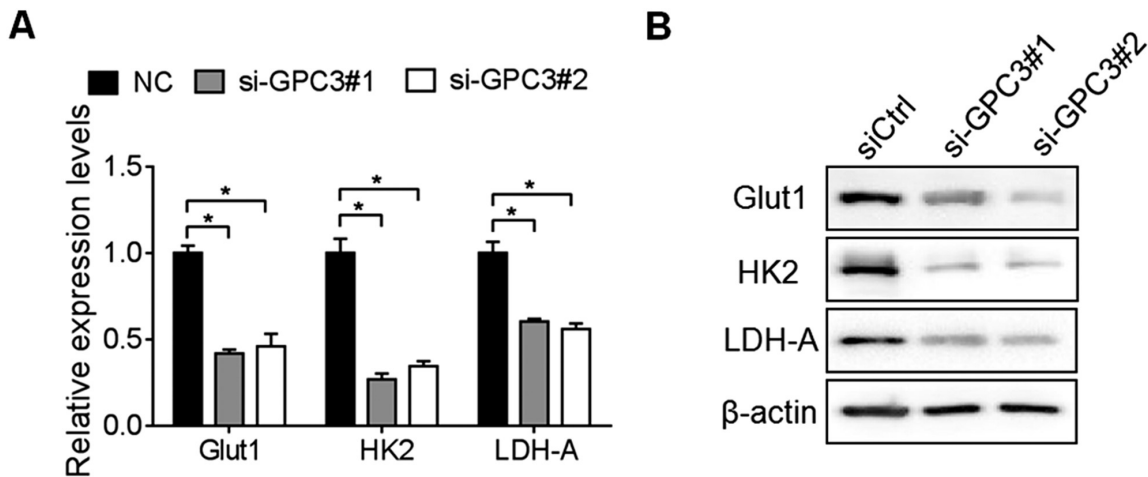


图2 干扰 GPC3 对肝癌细胞糖酵解关键分子表达的影响
(A)mRNA 表达; (B)蛋白表达

Fig.2 Effects of GPC3 knocking down on expression of key regulators in glycolysis of HCC cells
(A)mRNA expression level; (B)protein expression level

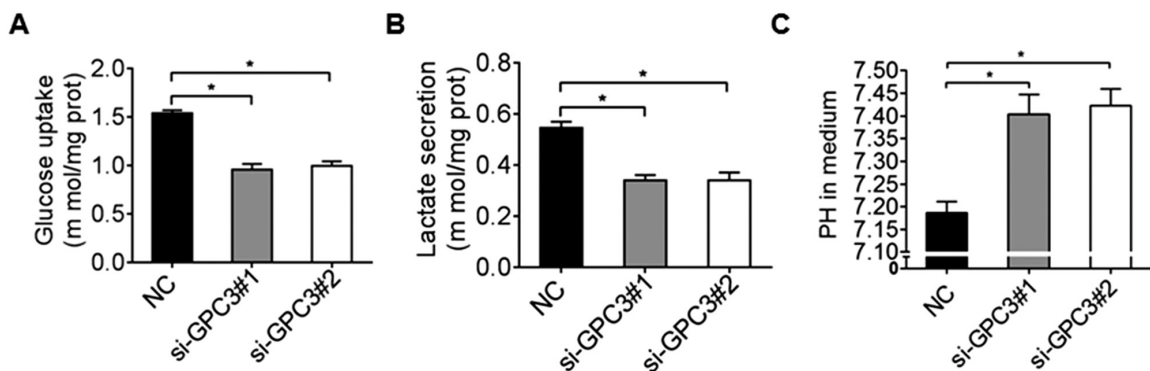


图3 干扰 GPC3 对肝癌细胞葡萄糖摄取与乳酸产生的影响
(A)葡萄糖摄取; (B)乳酸产生; (C)培养基 pH 值

Fig.3 Effects of GPC3 knocking down on the Glucose Uptake, Lactate Production and the pH value of culture medium in HCC cells.
(A)glucose uptake; (B)lactate production; (C)PH value of the culture media

2.3 干扰 GPC3 的肝癌细胞氧耗速率加快

肿瘤糖酵解活性增强往往与线粒体氧化磷酸化功能抑制相伴。前几部分研究我们已证实 GPC3 可促进肝癌细胞糖酵解,为进一步分析 GPC3 是否同时抑制线粒体氧化磷酸化,我们在 siRNA 干扰 GPC3 表达后,对细胞氧耗速率进行了分析,结果显示:干扰 GPC3 表达后,细胞氧耗速率显著加快(图 4),表明 GPC3 促进肝癌细胞糖酵解同时抑制线粒体氧化磷酸化。

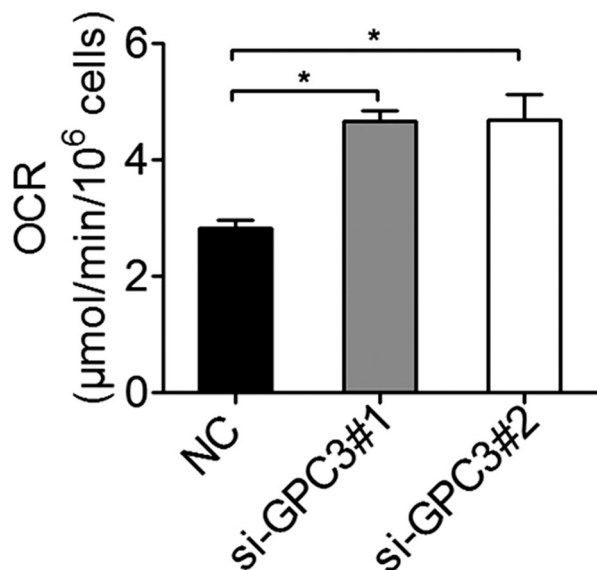


图 4 干扰 GPC3 对肝癌细胞氧耗速率的影响

Fig.4 Effects of GPC3 knocking down on the Oxygen Consumption Rates of HCC cells

2.4 肝癌组织中 GPC3 与糖酵解关键分子 HK2 表达显著正相关

我们在肝癌细胞模型已证实 GPC3 可促进糖酵解并抑制氧化磷酸化,为在肝癌患者临床组织标本中进一步验证上述结论,我们用免疫组织化学方法,对 35 例肝癌患者组织中 GPC3 及受 GPC3 调控的糖酵解分子 HK2 的表达进行检测,同时对染色强度进行等级划分,结果显示:① GPC3 与 HK2 染色分别定为于细胞膜与细胞浆中;35 例肝癌病人中,GPC3 与 HK2 表达阳性率分别为 85.7%(30/35)与 88.6%(31/35)。② 肝癌组织中 GPC3 与 HK2 表达显著正相关($r=0.425, P=0.011$)。

3 讨论

代谢重编程是肿瘤十大特征之一,糖酵解增强是肿瘤代谢重编程最主要的表现,在肿瘤发生与进展中发挥重要作用^[1,13],主要表现在如下几个方面^[9]:首先,糖酵解可为肿瘤细胞的快速增殖提供蛋白、核酸和脂类等生物大分子合成所需的原料。其次,糖酵解通过产生还原性物质 NADPH 促进细胞抵抗氧化损伤。再次,由于肿瘤内部常存在缺氧,糖酵解可使肿瘤细胞具有不依赖氧气的能量供应方式。此外,糖酵解产生的乳酸分泌至细胞外后利用肿瘤细胞的侵袭与转移。由于糖酵解在肿瘤发生发展的各个阶段均扮演重要角色,阐明糖酵解增强的上游调控机制是肿瘤代谢研究领域的热点问题,有望为肿瘤诊断与治疗提供新的潜在标志物与药物靶点^[14]。

GPC3 属于膜性硫酸乙酰肝素糖蛋白,近年来研究证实 GPC3 与肝癌发生进展密切相关^[12]。肝癌患者血浆和组织中

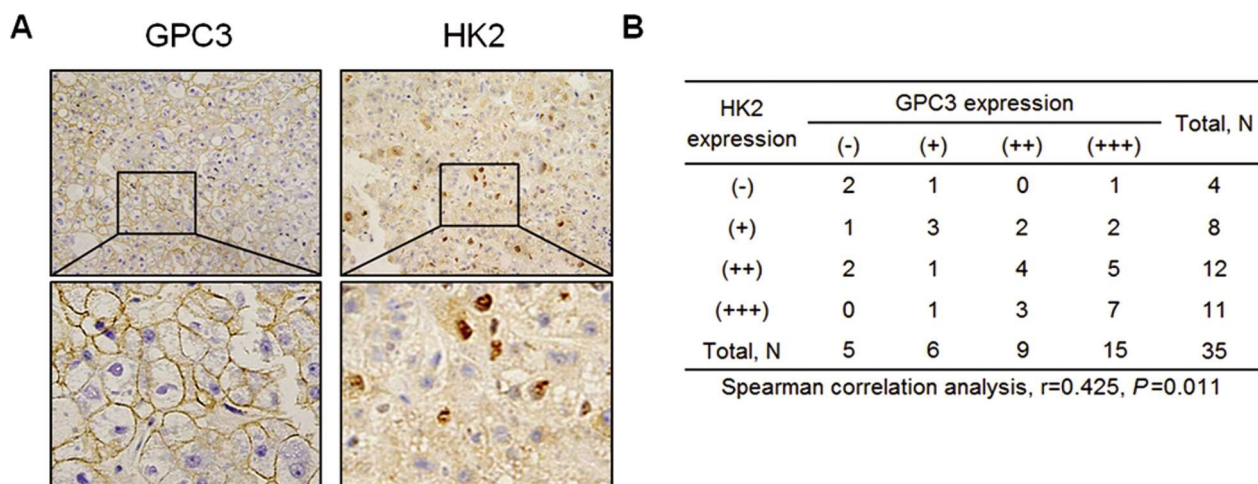


图 5 肝癌组织中 GPC3 与 HK2 的免疫组化染色及表达相关性分析

(A)GPC3 与 HK2 典型免疫组化染色结果;

(B)GPC3 与 HK2 表达水平的 Spearman 相关性分析。

Fig.5 Correlation analysis for IHC (immunohistochemistry) staining of GPC3 and HK2 in tumor tissues from HCC patients

(A)Representative IHC staining results of GPC3 and HK2;

(B)Spearman correlation analysis between expression of GPC3 and HK2.

GPC3 表达均上调,且与肝癌患者较差预后显著相关^[15-18]。此外,生物学功能研究证实 GPC3 具有显著促进肝癌细胞生长的作用^[19,20]。以往研究认为 GPC3 促进肿瘤生长主要依赖于其对多个促癌信号通路的激活作用,如 Wnt/PI3K/Akt、 β -catenin 及

ERK12。靶向 GPC3 具有良好的抑制肝癌细胞生长的作用^[21]。然而,GPC3 是否在肿瘤代谢重编程,尤其是糖酵解中发挥调控作用尚不清楚。本研究首次证实 GPC3 是重要的参与肝癌细胞糖酵解调控的分子。干扰 GPC3 可抑制肝癌细胞糖酵解关键分

子 Glut1、HK2 及 LDH-A 表达,抑制葡萄糖摄取与乳酸产生。肝癌组织免疫组化染色结果进一步证实 GPC3 与糖酵解关键酶 Glut1、HK2 及 LDH-A 的表达显著正相关。

自从 1924 年德国生理学家 Otto Warburg 提出肿瘤细胞在氧气充足时仍以糖酵解为主要供能方式以来,糖酵解增强的发生机制一直是肿瘤代谢研究领域的热点^[22]。然而,以往研究主要集中在细胞内癌基因激活与抑癌基因的失活及相关通路异常在其中的作用^[23-25]。而对于位于细胞膜表面,参与细胞外信息传递的细胞膜蛋白在其中的作用却少有研究。Huang 与 Ke 等研究证实细胞膜蛋白 CD147 可显著促进肝癌细胞糖酵解,首次证实细胞膜蛋白在肿瘤细胞糖酵解中发挥调控作用^[26,27]。

本研究证实 GPC3 可通过上调糖酵解关键分子 Glut1、HK2 及 LDH-A 表达而促进肝癌细胞糖酵解活性,提示 GPC3 是新的肿瘤代谢治疗靶点。但 GPC3 如何将细胞外信号传递至细胞核内进而激活 Glut1、HK2 及 LDH-A 分子的转录与表达?这将是下一步我们关注和研究的重点。本研究结果进一步说明细胞膜蛋白在促进肿瘤代谢重编程中发挥重要的调控作用,这将为今后肿瘤代谢研究提供全新的方向。

参考文献(References)

- [1] Tekade RK, Sun X. The Warburg effect and glucose-derived cancer theranostics[J]. Drug discovery today, 2017, 22(11): 1637-53
- [2] Burns JS, Manda G. Metabolic Pathways of the Warburg Effect in Health and Disease: Perspectives of Choice, Chain or Chance [J]. International journal of molecular sciences, 2017, 18(12)[Epub ahead of print]
- [3] Yu L, Chen X, Sun X, Wang L, et al. The Glycolytic Switch in Tumors: How Many Players Are Involved? [J]. Journal of Cancer, 2017, 8(17): 3430-3440
- [4] Deberardinis RJ, Sayed N, Ditsworth D, et al. Brick by brick: metabolism and tumor cell growth [J]. Current opinion in genetics & development, 2008, 18(1): 54-61
- [5] Rodic S, Vincent MD. Reactive oxygen species (ROS) are a key determinant of cancer's metabolic phenotype [J]. International journal of cancer, 2018, 142(3): 440-448
- [6] Lyssiotis CA, Kimmelman AC. Metabolic Interactions in the Tumor Microenvironment[J]. Trends in cell biology, 2017, 27(11): 863-875
- [7] Marchiq I, Pouyssegur J. Hypoxia, cancer metabolism and the therapeutic benefit of targeting lactate/H (+) symporters [J]. Journal of molecular medicine, 2016, 94(2): 155-171
- [8] Chen C, Huang X, Ying Z, et al. Can glypican-3 be a disease-specific biomarker?[J]. Clinical and translational medicine, 2017, 6 (1): 18 [Epub ahead of print]
- [9] Zhou F, Shang W, Yu X, et al. Glypican-3: A promising biomarker for hepatocellular carcinoma diagnosis and treatment [J]. Medicinal research reviews, 2017[Epub ahead of print]
- [10] Montalbano M, Georgiadis J, Masterson AL, et al. Biology and function of glypican-3 as a candidate for early cancerous transformation of hepatocytes in hepatocellular carcinoma (Review)[J]. Oncology reports, 2017, 37(3): 1291-1300
- [11] Liu H, Yang C, Lu W, et al. Prognostic significance of glypican-3 expression in hepatocellular carcinoma: A meta-analysis [J]. Medicine, 2018, 97(4): e9702
- [12] Wu Y, Liu H, Ding H. GPC-3 in hepatocellular carcinoma: current perspectives[J]. Journal of hepatocellular carcinoma, 2016, 3: 63-67
- [13] Hsu PP, Sabatini DM. Cancer cell metabolism: Warburg and beyond [J]. Cell, 2008, 134(5): 703-707
- [14] Fu Y, Liu S, Yin S, et al. The reverse Warburg effect is likely to be an Achilles' heel of cancer that can be exploited for cancer therapy[J]. Oncotarget, 2017, 8(34): 57813-57825
- [15] Sun B, Huang Z, Wang B, et al. Significance of Glypican-3 (GPC3) Expression in Hepatocellular Cancer Diagnosis [J]. Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research, 2017, 23: 850-855
- [16] Fu SJ, Qi CY, Xiao WK, et al. Glypican-3 is a potential prognostic biomarker for hepatocellular carcinoma after curative resection [J]. Surgery, 2013, 154(3): 536-544
- [17] Yorita K, Takahashi N, Takai H, et al. Prognostic significance of circumferential cell surface immunoreactivity of glypican-3 in hepatocellular carcinoma [J]. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver, 2011, 31 (1): 120-131
- [18] Shirakawa H, Suzuki H, Shimomura M, et al. Glypican-3 expression is correlated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer science, 2009, 100(8): 1403-1407
- [19] Montalbano M, Rastellini C, McGuire JT, et al. Role of Glypican-3 in the growth, migration and invasion of primary hepatocytes isolated from patients with hepatocellular carcinoma [J]. Cellular oncology, 2017[Epub ahead of print]
- [20] Saad A, Liet B, Joucla G, et al. Role of Glycanation and Convertase Maturation of Soluble Glypican-3 in Inhibiting Proliferation of Hepatocellular Carcinoma Cells [J]. Biochemistry, 2018 [Epub ahead of print]
- [21] Dargel C, Bassani-Sternberg M, Hasreiter J, et al. T Cells Engineered to Express a T-Cell Receptor Specific for Glypican-3 to Recognize and Kill Hepatoma Cells In Vitro and in Mice [J]. Gastroenterology, 2015, 149(4): 1042-1052
- [22] Liberti MV, Locasale JW. The Warburg Effect: How Does it Benefit Cancer Cells? [J]. Trends in biochemical sciences, 2016, 41 (3): 211-218
- [23] Ramakrishnan SK, Shah YM. A central role for hypoxia-inducible factor (HIF)-2alpha in hepatic glucose homeostasis[J]. Nutrition and healthy aging, 2017, 14(3): 207-216
- [24] Li Z, Li J, Bi P, et al. Plk1 phosphorylation of PTEN causes a tumor-promoting metabolic state[J]. Molecular and cellular biology 2014, 34 (19): 3642-3661
- [25] Rashmi R, DeSelm C, Helms C, et al. AKT inhibitors promote cell death in cervical cancer through disruption of mTOR signaling and glucose uptake[J]. PloS one, 2014, 9(4): e92948
- [26] Ke X, Chen Y, Wang P, et al. Upregulation of CD147 protects hepatocellular carcinoma cell from apoptosis through glycolytic switch via HIF-1 and MCT-4 under hypoxia [J]. Hepatology international, 2014, 8(3): 405-414
- [27] Huang Q, Li J, Xing J, et al. CD147 promotes reprogramming of glucose metabolism and cell proliferation in HCC cells by inhibiting the p53-dependent signaling pathway [J]. Journal of hepatology, 2014, 61 (4): 859-866