

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.03.047

DGKs 与肿瘤的关系及作用机制研究进展*

崔胜楠¹ 周智辉² 李佳恬³ 白英英¹ 田亚宁² 翟冬芝¹ 董昌虎² 李宏^{2Δ}

(1 陕西中医药大学第二临床医学院 陕西 咸阳 712046;

2 陕西中医药大学第二附属医院 陕西 咸阳 712000; 3 南昌大学医学部 江西 南昌 330000)

摘要: 二酰甘油激酶家族(DGKs)通过调节两种脂质信号(甘油二酯和磷脂酸)之间的平衡在信号转导中起重要作用。哺乳动物的 DGKs 作为由十种亚型构成的蛋白质家族,根据它们的结构特征将其分为五型。这些亚型可以通过已知和/或预测功能的各种调节结构域,清楚地表明其不同的功能和调节机制。目前大量的研究表明 DGKs 可通过调节机体的免疫功能及调控多种肿瘤相关信号通路而对肿瘤细胞的增殖、凋亡、转移起作用。本文就 DGKs 与肿瘤之间关系及作用机制进行综述,以期对肿瘤的治疗提供新的思路和方法。

关键词: 二酰甘油激酶家族;肿瘤;免疫

中图分类号: R730.231 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2019)03-596-05

The Relationship and Mechanism between DGKs and Tumor*

CUI Sheng-nan¹, ZHOU Zhi-hui², LI Jia-tian³, BAI Ying-ying¹, TIAN Ya-ning², ZHAI Dong-zhi¹, DONG Chang-hu², LI Hong^{2Δ}

(1 Second Clinical Medical College Shaan xi University of Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi, 712046, China;

2 The second affiliated hospital of shaan xi university of Chinese medicine, Xianyang, Shaanxi, 712000, China;

3 Nanchang University School of Medicine, Nanchang, Jiangxi, 330000, China)

ABSTRACT: Diacylglycerol kinases (DGKs) plays an important role in signal transduction by regulating the balance of two lipid signals which are iglycerides and phosphatidic acids. Mammalian DGKs, as a protein family, are composed of ten subtypes, and are divided into five types based on the structural characteristics of each subtypes. These subtypes can clearly indicate their different functions and regulatory mechanisms through various regulatory domains known. At present, a large number of studies have shown that DGKs play a role in the proliferation, apoptosis and metastasis of tumor cells by regulating the body's immune function and regulating a variety of tumor-related signaling pathways. This article reviews the relationships and mechanisms between DGKs and tumor. We hope this reviews can provide new ideas and methods for tumor treatment.

Key words: Diacylglycerol kinase family; Tumor; Immune

Chinese Library Classification(CLC): R730.231 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)03-596-05

前言

二酰甘油激酶家族(Diacylglycerol Kinase, DGKs)通过磷酸化二酰甘油(Diacylglycerol, DAG)产生磷脂酸(Phosphatidic acid, PA)^[1],研究发现 DAG 是蛋白激酶 Cs, Unc-13, 嵌合蛋白和 Ras 鸟嘌呤核苷酸释放蛋白的激动剂^[2,3], PA 则调节许多信号蛋白,如磷脂酰肌醇-4-磷酸 5-激酶, Ras GTP 酶激活蛋白, Raf-1 激酶, 非典型蛋白激酶 C 和嵌合蛋白^[4,7], 因此, 通过调节两种生物活性脂质 DAG 和 PA 之间的平衡, DGKs 可以参与细胞的增殖、凋亡过程。本文就近年来有关 DGKs 在肿瘤细胞中的作用及调节机制方面的研究进展进行总结分析, 为 DGKs 与肿瘤之间的关系提供理论依据。

1 DGKs 的结构特征

二酰甘油激酶(DGKs)属于胞质激酶家族,迄今为止,已经鉴定了 10 种 DGK 同工酶($\alpha, \beta, \gamma, \delta, \epsilon, \zeta, \eta, \theta, \iota$ 和 κ)^[8,9]。所有哺乳动物 DGK 具有两个共同的结构特征: 催化结构域和至少两个 C1 类的功能结构域^[10]。根据 DGK 一级序列中不同的调节基序将其分为五个亚型^[1], I 型 DGK(α, β 和 γ)具有 EF-hand 结构域; II 型 DGK(δ, η 和 κ)具有 PH 和 SAM 结构域; III 型 DGK(ϵ)没有调节基序; IV 型 DGK(ζ 和 ι)具有核定位序列、C 端有一个锚蛋白重复序列和 PDZ 结构域; DGK θ 为 V 型 DGK, 具有三个 C1 结构域和 1 个位于 CRD 区域之后, 催化区域上游的 PH 结构域^[11,12]。其中 DGK α 主要存在于免疫器官如脾和胸腺中; DGK ζ 则定位于脑、胸腺、胰腺、骨骼肌、心脏; DGK δ 在各种组织中均可检测到; 而 DGK $\beta, \gamma, \epsilon, \zeta, \iota$ 和 θ 则主要在神经元中表达^[13]。

2 DGK- α 与肿瘤的关系及作用机制研究

* 基金项目: 陕西省中医药管理局科研基金项目(JCMS041)

作者简介: 崔胜楠(1992-), 学士, 研究生, 主要研究方向: 白血病的临床和基础研究, 电话: 18391078632, E-mail: 610695671@qq.com

Δ 通讯作者: 李宏, 硕士, 主任技师, 主要研究方向: 白血病的临床和基础研究, 电话: 13335425300, E-mail: sxefyy.lh@163.com

(收稿日期: 2018-03-27 接受日期: 2018-04-23)

DGK- α 在免疫系统中起重要作用,这主要是因为定位于脾和胸腺^[13]。NK 细胞和 CD8⁺T 细胞的功能受 DGK- α 活性的调控,肿瘤的发生与免疫系统功能异常密切相关,故 DGK- α 可通过调节免疫功能来调控肿瘤的增殖凋亡^[11,14]。同时 DGK- α 可通过调控 Src 家族激酶的活性、GPR30 的表达以及 RCP- α 5 β 1-EGFR 复合体的形成等肿瘤相关的信号通路促进多种肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移等^[15-17]。

2.1 DGK- α 与免疫系统的关系及作用机制研究

在 DGK- α 的高表达与人肿瘤浸润 CD8⁺T 细胞(CD8-TIL)功能障碍之间的关系研究中发现,与非肿瘤浸润 CD8⁺T 细胞(CD8-NIL)相比,CD8-TIL 主要表现出 4 个方面的差异^[18]。(1)对 CD3 刺激处于无应答状态,其原因在于,在 CD8-TILs 中,CD3 刺激期间 LCK (淋巴细胞特异性蛋白酪氨酸激酶)Y505 位点去磷酸化受抑^[9];(2)DAG 参与 ERK 信号通路的激活以及 MTOC 的极化,这些过程是细胞发挥胞吐作用的关键,故 CD8-TIL 中 DGK 的高表达导致了 ERK 的磷酸化受抑,使细胞的溶解性颗粒胞吐作用受阻^[20,21];(3)DGK- α 可通过 ERK1/2 途径激活 mTOR 信号传导和 AKT,DAG 被 DGK 磷酸化后其激活 AKT 信号传导的作用减弱,细胞周期抑制蛋白 p27kip 表达增加,导致细胞周期停滞以及 IFN- γ 的应答受抑。而 IFN- γ 是杀死肿瘤细胞的最重要的效应物^[22,23]。

研究发现 DGK- α 可引起 T 细胞耐受或无反应,其原因在于 Ca²⁺ 诱导的构象变化和 Lck 依赖性磷酸化使 DGK- α 的不成比例的激活并阻断 ERK 通路,同时弱的 TCR 信号限制了 PI3K 依赖性的 AKT 激活,激活了 FoxO 通路,使 DGK- α 基因高表达^[11]。

与 NK-NIL 相比,NK-TILs 细胞中可检测到 DGK- α 的高表达,并通过抑制 ERK 信号通路的激活使肿瘤组织中溶解性颗粒胞吐作用受损,使肿瘤细胞逃脱了 NK 细胞监视,且抑制 DGK 可以恢复被抑制的脱颗粒,但不会超过 NK 细胞固有的脱颗粒效应^[14]。

2.2 DGK- α 与肿瘤相关的信号通路之间的关系及作用机制研究

肝细胞生长因子(HGF)参与了卡波西肉瘤的发病过程^[24],经 DGK 的抑制剂 R59949(主要抑制 DGK- α)处理 HGF 诱导的卡波西肉瘤细胞后,HGF 诱导细胞增殖作用减弱,而 HGF 受体活化的 RAS / MAPK 和 PI3K / AKT 经典途径几乎不受 R59949 抑制剂的影响,说明 DGK 的抑制剂主要是通过其他通路对 HGF 诱导的卡波西肉瘤细胞起作用,HGF 受体表达或信号传导能力不受 R59949 处理的影响,表明 DGK 是 HGF 信号的下游效应因子^[25]。

在乳腺癌和结肠癌细胞中发现 DGK- α 的高表达,这可能与激活 Src 有关^[15]。Src 家族激酶(SFK)的活性与多种肿瘤细胞的存活、增殖、侵袭、转移等呈正相关^[26-28],且作为结肠癌和胰腺癌预后不良的重要指标,然而单用 Src 的特异性抑制剂作为临床实体瘤的治疗方案时,其临床效果并不理想^[29],分析其原因:DGK- α 的高表达激活了 Src 与 src 的 SH3、SH2 区相互作用,改善了 Src 抑制剂的作用,而沉默或抑制 DGK- α 可显著抑制 Src 信号,同时体外培养的癌细胞以及体内肿瘤的生长缓慢^[15]。

相关研究表明 DGK- α 介导 17- β -雌二醇诱导的 Hec-1A 子宫内膜癌细胞株的增殖和运动,使用特定的抑制剂 R59949

抑制 DGK- α 激活,发现 Hec-1A 细胞的生长速度较未加入抑制剂组缓慢。GPR30(G 蛋白偶联受体 30)在子宫内膜癌细胞中有助于介导 E2 诱导细胞增殖的作用,下调 GPR30 后使 MAPK / c-fos 途径受损,导致 E2 诱导的肿瘤细胞生长受抑,在 GPR30 下调的过程中发现 E2 诱导的 DGK- α 激活的过程受抑,并且 GPR30 的特异性激动剂 G1 可加强 DGK- α 活性,故在 E2 高表达的乳腺癌细胞中,G 蛋白偶联雌激素受体(GPER)高表达,刺激了肿瘤细胞中 DGK- α 的高表达^[16]。

研究发现 P53 突变或者 α v β 3 抑制的肿瘤患者体内可以检测到 DGK- α 的高表达,这是因为 P53 突变或者 α v β 3 抑制者通过抑制 p63 促使 RCP- α 5 β 1-EGFR 复合体的形成,随后复合物被送至质膜需要 DGK- α 的参与其中 RCP (Rab- 偶联蛋白)具有增强 α 5 β 1 的生成从而促进肿瘤细胞迁移的作用,敲低 DGK- α 阻止 RCP 依赖性受体介导的细胞迁移^[17]。

在研究 miR-297 对胶质母细胞瘤(GBM)的调节作用时,发现 DGK- α 可以下调 miR-297 的表达,而 miR-297 可以抑制体内肿瘤的形成和体外肿瘤的侵袭,故 DGK- α 可作为治疗 GBM 的重要靶标。这可能是因为 DGK- α 3'UTR 似乎含有一些可导致缺氧的结构域,而缺氧在肿瘤的发生中起关键作用^[30]。

研究发现 DGK- α 在几种人黑色素瘤细胞系中表达,而在非癌性黑色素细胞中不表达。野生型(WT)DGK- α 突变体的高表达,显著抑制了人类黑色素瘤细胞系的凋亡^[31],黑色素瘤细胞凋亡主要依赖于肿瘤坏死因子(TNF)- α 和与 TNF 受体(TNFR)-1 信号相互作用^[32-34],而来自 TNFR-1 的信号不仅与 TNF- α 结合促进细胞凋亡,而且可激活 NF- κ B 通路而抑制细胞凋亡,故在一个反应中 TNFR-1 到底是作为促凋亡信号还是抗凋亡信号这主要取决于 TNF- α 和 NF- κ B 的活性。在人黑色素瘤中 DGK- α 的过表达,增强了抗凋亡因子 NF- κ B 的活性,使肿瘤坏死因子(TNF- α)的表达受抑,从而促进了肿瘤细胞的生长^[19]。

3 DGK- ζ 与肿瘤的关系及作用机制研究

与 DGK- α 相似,DGK- ζ 在胸腺中活性最高,故 DGK- ζ 在免疫功能的调节方面同样起着重要作用^[13,35,36],在肝癌组织和脑胶质瘤细胞 U87 中均可见 DGK- ζ 的高表达,这可能与激活 NF- κ B 信号通路有关^[37,38]。

3.1 DGK- ζ 与免疫系统的关系及作用机制研究

研究表明当小鼠接受皮下肿瘤攻击时,DGK- ζ 的缺失可通过增强 TCR 信号传导来改善 CD8⁺T 细胞反应^[39],但是仅仅抑制 DGK- ζ 的表达不足以达到较好的抗肿瘤效果,近年来 CAR 疗法已广泛应用于慢性淋巴细胞白血病患者治疗,CAR 疗法与 DGK- ζ 抑制剂相结合可能会提高 T 细胞对肿瘤的反应能力,研究发现 DGK- ζ 的缺失增加 CAR 的功能,这是因为 CAR 治疗需要 T 细胞受体(TCR)信号转导,而 DGK- ζ 作为 TCR 信号转导的负调控因子,其缺失将增强 CAR 信号传导和效应 T 细胞功能^[39]。

研究表明增强 NK 细胞的功能可能是治疗肿瘤的重要方法,这是因为 NK 细胞能够感知肿瘤周围环境,从而抑制肿瘤的发生发展^[40],由于 NK 信号调节发生在 PLC γ 活化的近端,NK 细胞可以根据其信号不断调整自身反应性,反而导致了 NK 细胞的低反应^[40],而负调控 PLC γ 远端介导信号传导的酶,NK 细

细胞的自我调节作用受抑,但并不影响NK细胞的效应功能,如敲除DGK- ζ 基因后,NK增加对体内MHC I类生长限制相关基因的抑制作用,NK细胞的功能增加。同时NK细胞内P-ERK的表达量明显增加,故DGK- ζ 负调控NK细胞的功能与ERK信号通路密切相关^[36]。DGK- ζ 的过表达显著损害T细胞系中的ERK激活和CD69转录,导致T细胞的功能受损,由于DGK- ζ 可同时限制DAG介导的RasGRP1募集和PKC α 的激活,PKC α 是ERK信号传导的上游调节物,两者可同时调控ERK信号通路^[11]。DGK ζ -PKC α 轴可调节CD62L的抗原依赖性释放,而CD62L具有病毒清除和抗肿瘤作用^[44-43]。

3.2 DGK- ζ 与肿瘤相关的信号通路之间的关系及作用机制研究

在TNF- α 的刺激下,DGK- ζ 敲减的细胞一方面直接促进了IKB的磷酸化和P65亚基的磷酸化,最终导致IKK激活,另一方面促进了P65亚基与CBP复合体的形成,增强了NF-KB的反式激活,这是因为NF-KBp65亚单位和肿瘤抑制因子p53竞争含有CBP/p300共激活蛋白的复合物的数量^[44-46],而p53通常是促凋亡转录因子,NF- κ B对细胞的程序性细胞死亡则具有强烈的抵抗作用^[47-48]。研究结果显示:DGK- ζ 缺失上调p53蛋白质水平,但同时抑制p53转录活性,故DGK- ζ 缺失促进了P65亚基与CBP复合体的形成^[44]。

在关于脑胶质瘤与DGK- ζ 基因关系的研究中发现,沉默DGK- ζ 基因后,脑胶质瘤细胞U87形成的集落数目减少,并且集落中的细胞数目也减少^[38]。DGK- ζ 在正常的肝组织中不表达,在癌旁组织和癌组织中高表达,且癌组织中DGK- ζ 的阳性率明显高于癌旁组织且其表达与PKC的表达成正相关。而PKC参与了细胞的生理、病理过程如细胞的增殖、凋亡,具有促进癌细胞增殖的作用,但是DGK- ζ 、PKC和肝癌之间的关系及作用机制目前仍需进一步研究^[37]。

4 其他类型的DGK与肿瘤的关系及作用机制研究

其他类型的DGK多在神经元中高表达^[13],其中DGK γ 、DGK- η 、DGK- θ 、DGK- ι 可通过调控肿瘤相关基因的甲基化、伪足的形成、ERK磷酸化等过程,从而在肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭、迁移中起到重要作用^[49-51]。

4.1 其他类型的DGK与肿瘤相关的信号通路之间的关系及作用机制研究

野生型DGK- γ 及突变型DGK- γ 均可抑制结肠癌细胞(CRC)的迁移、侵袭,这可能是DGK γ 抑制Rac1的表达,从而抑制了肌动蛋白重组所致^[52]。表达突变型DGK- γ (DGK γ -KD)较表达野生型DGK γ (DGK γ -WT)的细胞分裂更慢^[49]。研究表明DGK γ -KD较DGK γ -WT更能抑制细胞增殖,DGKG作为编码DGK- γ 的基因在检测的所有的CRC细胞系中均发生甲基化,致DGKG基因的表达受抑,而在正常肠组织中未检测到DGKG甲基化,在CRC中可见DGKG基因高频率甲基化现象,表明DGKG的甲基化可能是结肠癌发生过程中的早期事件,可作为原发性CRC和癌前病变的诊断性生物标志物^[52]。DGK γ -WT,特别是缺乏RVH结构域和EF-hand结构域的突变体的过度表达显著诱导小鼠神经母细胞丝状伪足样突起的形成,丝状伪足的形成与DGK- γ 定位于质膜的能力成正相关,这可能是DGK- γ 促进肿瘤转移的机制^[50]。

在人类大多数上皮癌中均可见EGFR的功能性激活^[53],EGFR与肺癌的发生关系密切^[52],而在过去几十年,针对EGFR的靶向治疗被开发并应用于临床,但是在多次应用后大多数患者对此类药物产生了耐药^[54,56]。II型DGK中的DGK- η 、DGK- δ ,特别是DGK- η 可以调节携带EGFR突变的肺癌细胞,抑制DGK- η 可以减弱癌细胞的致癌效果,EGFR抑制剂与DGK- η 抑制剂联合应用时,抑制DGK- η 可以进一步降低H1650和H1975细胞系的增殖^[51]。敲低HeLa细胞中的DGK- η 后发现,与未敲低组相比肿瘤细胞的量约少了30%同时EGFR介导的MEK和ERK的磷酸化过程受抑^[55],DGK- η 可作为预测非小细胞肺癌(NSCLC)死亡的17个基因微阵列标签的一部分,低水平DGK η mRNA的非小细胞肺癌的患者的生存期较其高表达者长^[57]。

研究发现DGK- θ 的过表达减弱了缓激肽刺激的蛋白激酶C(PKC)介导的Thr654位点的EGFR磷酸化,并增强了Tyr845和Tyr1068位点的磷酸化,促进EGFR的高表达^[58]。Tyr845酪氨酸激酶中高度保守的残基被Src磷酸化,这对于EGFR功能和肿瘤进展是重要的,EGFR-pTyr845在多种肿瘤中高表达,与肿瘤细胞的存活和耐药性密切相关^[59,60]。PKC可以被二酰甘油(DAG)所激活并介导EGFR在Thr654处的磷酸化,所以DGK可以通过促进PA的生成阻碍PKC的激活及在EGFR的磷酸化,说明DGK- θ 可以作为EGFR的高表达的恶性肿瘤治疗新靶点^[58]。

DGK- ι 可以通过抑制Ras鸟嘌呤释放因子3(RasGRP3)的表达抑制Rap1的表达,Rap1对肿瘤的发生和发展具有明显的抑制作用,DGK- ι 的高表达可促进肿瘤细胞增殖、转移,敲除DGK- ι 的TG.AC小鼠中肿瘤细胞明显较对照组减少,但其具体的作用机制仍不清楚^[61]。

5 以DGK为靶标的相关治疗

上述总结发现DGK抑制剂可阻断多种肿瘤的发生和转移。CU-3靶向DGK- α 的催化区域,竞争性抑制DGK- α 对ATP的亲合力,这可能与CU-3含有与ATP相似的2-硫代-1,3-噻唑烷-4-酮结构有关,且CU-3对DGK- α 具有更高的效率和选择性。其IC₅₀值显著低于其他两种DGK抑制剂(R59022、R59949),CU-3可诱导HepG2肝细胞癌和HeLa宫颈癌细胞的细胞凋亡,同时增强Jurkat T细胞的IL-2产生。而其他类型的特异性DGK抑制剂仍在进一步的研究中^[62]。

6 结语与展望

DGK家族中DGK- α 、 ζ 、 γ 、 η 等与肿瘤关系密切。其中对DGK- α 与肿瘤的关系研究较为深入,但是家族中其他成员与肿瘤的关系,以及DGK家族各个成员与肿瘤之间的关系及作用机制仍需深入研究。DGK家族基因不仅可以作为肿瘤发生、发展及预后的标志,同时研发靶向DGK家族的抑制剂或将DGK与其他检查点阻断剂联合应用将为恶性肿瘤的预防及治疗提供新思路。

参考文献(References)

- [1] Mérida I, AvilaFlores A, Merino E. Diacylglycerol kinases: at the hub of cell signalling[J]. The Biochemical journal, 2008, 409(1): 1-18

- [2] Brose N, Rosenmund C. Move over protein kinase C, you've got company: alternative cellular effectors of diacylglycerol and phorbol esters[J]. *Journal of Cell Science*, 2002, 115(23): 4399-4411
- [3] Kazanietz M G. Novel "nonkinase" phorbol ester receptors: the C1 domain connection[J]. *Molecular Pharmacology*, 2002, 61(4): 759-767
- [4] Sakane F, Imai S, Kai M, et al. Diacylglycerol kinases: why so many of them?[J]. *Biochimica et biophysica acta*, 2007, 1771(7): 793-806
- [5] Denis English. Phosphatidic acid: A lipid messenger involved in intracellular and extracellular signalling [J]. *Cell Signal*, 1996, 8(5): 341-347
- [6] Exton J H. Phosphatidylcholine breakdown and signal transduction[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Lipids and Lipid Metabolism*, 1994, 1212(1): 26-42
- [7] Matthew N Hodgkin, Trevor R Pettitt, Ashley Martin, et al. Diacylglycerols and phosphatidates: which molecular species are intracellular messengers?[J]. *Trends in biochemical sciences*, 1998, 23(6): 200-204
- [8] Sakane F, Mizuno S, Komenoi S. Diacylglycerol Kinases as Emerging Potential Drug Targets for a Variety of Diseases: An Update [J]. *Current Drug Targets*, 2008, 9(8): 626-640
- [9] Shulga Y V, Topham M K, Epan R M. Regulation and functions of diacylglycerol kinases [J]. *Chemical Reviews*, 2011, 111 (10): 6186-6208
- [10] Sakai H, Sakane F. Recent progress on type II diacylglycerol kinases: the physiological functions of diacylglycerol kinase δ , η and κ and their involvement in disease [J]. *Journal of Biochemistry*, 2012, 152 (5): 397-406
- [11] Mérida I, Andrada E, Gharbi S I, et al. Redundant and specialized roles for diacylglycerol kinases α and ζ in the control of T cell functions[J]. *Science Signaling*, 2015, 8(374): re6
- [12] 袁苑, 武玉叶, 李德全. 植物甘油二酯激酶(DGK)信号转导作用[J]. *植物生理学报*, 2007, 43(6): 1009-1014
- [13] Shirai Y, Saito N. Diacylglycerol kinase as a possible therapeutic target for neuronal diseases [J]. *Journal of Biomedical Science*, 2014, 21(1): 28
- [14] Prinz P U, Mendler A N, Brech D, et al. NK-cell dysfunction in human renal carcinoma reveals diacylglycerol kinase as key regulator and target for therapeutic intervention [J]. *International Journal of Cancer*, 2014, 135(8): 1832-1841
- [15] Torres-Ayuso P, Daza-Martín M, Martí n-Pérez J, et al. Diacylglycerol kinase α promotes 3D cancer cell growth and limits drug sensitivity through functional interaction with Src [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(20): 9710-9726
- [16] Filigheddu N, Sampietro S, Chianale F, et al. Diacylglycerol kinase α mediates 17- β -estradiol-induced proliferation, motility, and anchorage-independent growth of Hec-1A endometrial cancer cell line through the G protein-coupled estrogen receptor GPR30 [J]. *Cellular Signalling*, 2011, 23(12): 1988-1996
- [17] Rainero E, Caswell P T, Muller P A, et al. Diacylglycerol kinase- α controls RCP-dependent integrin trafficking to promote invasive migration[J]. *Journal of Cell Biology*, 2012, 196(2): 277-295
- [18] Prinz P U, Mendler A N, Masouris I, et al. High DGK- α and disabled MAPK pathways cause dysfunction of human tumor-infiltrating CD8⁺ T cells that is reversible by pharmacologic intervention [J]. *Journal of Immunology*, 2012, 188(12): 5990-6000
- [19] Vazquezcintron E J, Monu N R, Frey A B. Tumor-Induced Disruption of Proximal TCR-Mediated Signal Transduction in Tumor-Infiltrating CD8⁺ Lymphocytes Inactivates Antitumor Effector Phase[J]. *Journal of Immunology*, 2010, 185(12): 7133-7140
- [20] Robertson L K, Mireau L R, Ostergaard H L. A role for phosphatidylinositol 3-kinase in TCR-stimulated ERK activation leading to paxillin phosphorylation and CTL degranulation[J]. *Journal of Immunology*, 2005, 175(12): 8138-8145
- [21] Radoja S, Frey A B, Vukmanovic S. T-cell receptor signaling events triggering granule exocytosis [J]. *Critical Reviews in Immunology*, 2006, 26(3): 265-290
- [22] Gorenfla B K, Wan C K, Zhong X P. Negative regulation of mTOR activation by diacylglycerol kinases [J]. *Blood*, 2011, 117 (15): 4022-4031
- [23] Surjit M, Lal S K. Glycogen Synthase Kinase - 3 Phosphorylates and Regulates the Stability of p27kip1 Protein [J]. *Cell Cycle*, 2007, 6(5): 580-588
- [24] Gill P S, Rarick M, Mccutchan J A, et al. Systemic treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma: Results of a randomized trial [J]. *American Journal of Medicine*, 1991, 90(4): 427-433
- [25] Baldanzi G, Pietronave S, Locarno D, et al. Diacylglycerol kinases are essential for hepatocyte growth factor-dependent proliferation and motility of Kaposi's sarcoma cells [J]. *Cancer Science*, 2011, 102(7): 1329-1336
- [26] Guarino M. Src signaling in cancer invasion [J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2010, 223(1): 14-26
- [27] Playford MP, Schaller MD. The interplay between Src and integrins in normal and tumor biology[J]. *Oncogene*, 2004, 23(48): 7928-7946
- [28] Aligayer H, Boyd DD, Heiss MM, et al. Activation of Src kinase in primary colorectal carcinoma[J]. *Cancer*, 2002, 94(2): 344-351
- [29] Zhang S, Yu D. Targeting Src family kinases in anti-cancer therapies: turning promise into triumph[J]. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2012, 33(3): 122-128
- [30] Kefas B, Floyd D H, Comeau L, et al. A miR-297/hypoxia/DGK- α axis regulating glioblastoma survival [J]. *Neuro-oncology*, 2013, 15 (12): 1652-1663
- [31] Yanagisawa K, Yasuda S, Kai M, et al. Diacylglycerol kinase α suppresses tumor necrosis factor- α -induced apoptosis of human melanoma cells through NF- κ B activation[J]. *Biochim Biophys Acta.*, 2007, 1771(4): 462-474
- [32] Molinero L L, Alegre M L. Role of T cell-nuclear factor- κ B in transplantation[J]. *Transplant Rev*, 2012, 26(3): 189-200
- [33] Ivanov VN, Bhoumik A, Ronai Z. Death receptors and melanoma resistance to apoptosis[J]. *Oncogene*, 2003, 22(20): 3152-3161
- [34] Soengas M S, Lowe S W. Apoptosis and melanoma chemoresistance [J]. *Oncogene*, 2003, 22(20): 3138-3151
- [35] Riese M J, Grewal J, Das J, et al. Decreased Diacylglycerol Metabolism Enhances ERK Activation and Augments CD8⁺ T Cell Functional Responses[J]. *J Biol Chem.*, 2011, 286(7): 5254-5265
- [36] Yang E, Singh BK, Paustian AM, et al. Diacylglycerol Kinase ζ Is a Target To Enhance NK Cell Function [J]. *J Immunol*, 2016, 197(3):

- 934-941
- [37] 刁劲夫. 甘油二酯激酶 ζ 参与人类脑胶质瘤生物进程调控的分子机制研究[M]. 中国人民解放军医学院, 2015
- [38] 马晋峰, 郝彦凤, 白剑英, 等. 甘油二酯激酶 ζ 在肝癌组织及肝癌细胞系中的表达[J]. 山西医科大学学报, 2012, 43(4): 241-244
- [39] Riese M J, Wang L C S, Moon E K, et al. Enhanced Effector Responses in Activated CD8⁺ T Cells Deficient in Diacylglycerol Kinases[J]. *Cancer Research*, 2013, 73(12): 3554-3566
- [40] Höglund P, Brodin P. Current perspectives of natural killer cell education by MHC class I molecules [J]. *Nature Reviews Immunology*, 2010, 10(10): 724-734
- [41] Gharbi S I, Avilaflores A, Soutar D, et al. Transient PKC α shuttling to the immunological synapse is governed by DGK ζ and regulates L-selectin shedding [J]. *Journal of Cell Science*, 2013, 126 (10): 2176-2186
- [42] Roose J P, Mollenauer M, Gupta V A, et al. A Diacylglycerol-Protein Kinase C-RasGRP1 Pathway Directs Ras Activation upon Antigen Receptor Stimulation of T Cells [J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(11): 4426-4441
- [43] Jinwook S, O'Brien T F, Grayson J M, et al. Differential regulation of primary and memory CD8⁺T cell immune responses by diacylglycerol kinases[J]. *Journal of Immunology*, 2012, 188(5): 2111-2117
- [44] Tsuchiya R, Tanaka T, Hozumi Y, et al. Downregulation of diacylglycerol kinase ζ enhances activation of cytokine-induced NF-kB signaling pathway[J]. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 2015, 1853(2): 361-369
- [45] Webster GA, Perkins ND. Transcriptional cross talk between NF-kappaB and p53 [J]. *Molecular and cellular biology*, 1999, 19(5): 3485-3495
- [46] Rajani Ravi, Bijoyesh Mookerjee, Yvette van Hensbergen, et al. p53-mediated Repression of Nuclear Factor- κ B RelA via the Transcriptional Integrator p300 [J]. *Cancer research*, 1998, 58(20): 4531-4536
- [47] Vousden KH. Activation of the p53 tumor suppressor protein [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2002, 1602(1): 47-59
- [48] Baldwin AS. Control of oncogenesis and cancer therapy resistance by the transcription factor NF-kappaB [J]. *The Journal of clinical investigation*, 2001, 107(3): 241-246
- [49] Matsubara T, Shirai Y K, Murakami T, et al. Nuclear transportation of diacylglycerol kinase gamma and its possible function in the nucleus[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2006, 281(10): 6152-6164
- [50] Tanino F, Maeda Y, Sakai H, et al. Induction of filopodia-like protrusions in N1E-115 neuroblastoma cells by diacylglycerol kinase γ independent of its enzymatic activity: potential novel function of the C-terminal region containing the catalytic domain of diacylglycerol kinase γ [J]. *Molecular & Cellular Biochemistry*, 2013, 373(1-2): 85-93
- [51] Nakano T, Irvani A, Kim M, et al. Diacylglycerol kinase η modulates oncogenic properties of lung cancer cells [J]. *Clinical and Translational Oncology*, 2014, 16(1): 29-35
- [52] Kai M, Yamamoto E, Sato A, et al. Epigenetic silencing of diacylglycerol kinase gamma in colorectal cancer [J]. *Mol Carcinog*, 2017, 56(7): 1743-1752
- [53] Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment [J]. *New England Journal of Medicine*, 2008, 358(11): 1160-1174
- [54] Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, et al. MET Amplification Leads to Gefitinib Resistance in Lung Cancer by Activating ERBB3 Signaling[J]. *Science*, 2007, 316(5827): 1039-1043
- [55] William Pao, Vincent A Miller, Katerina A Politi, et al. Acquired Resistance of Lung Adenocarcinomas to Gefitinib or Erlotinib Is Associated with a Second Mutation in the EGFR Kinase Domain[J]. *Plos Medicine*, 2013, 2(3): 225-235
- [56] Yasuda S, Kai M, Imai S, et al. Diacylglycerol kinase eta augments C-Raf activity and B-Raf/C-Raf heterodimerization [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2009, 284(43): 29559-29570
- [57] Hou J, Aerts J, Hamer B D, et al. Gene Expression-Based Classification of Non-Small Cell Lung Carcinomas and Survival Prediction[J]. *Plos One*, 2010, 5(4): e10312
- [58] van Baal J, de Widt J, Divecha N, et al. Diacylglycerol kinase θ counteracts protein kinase C-mediated inactivation of the EGF receptor [J]. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 2012, 44(11): 1791-1799
- [59] Houssa B, De W J, Kranenburg O, et al. Diacylglycerol kinase theta binds to and is negatively regulated by active RhoA [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1999, 274(11): 6820-6822
- [60] Boerner J L, Demory M L, Silva C, et al. Phosphorylation of Y845 on the epidermal growth factor receptor mediates binding to the mitochondrial protein cytochrome c oxidase subunit II [J]. *Molecular & Cellular Biology*, 2004, 24(16): 7059-7071
- [61] Regier D S, Higbee J, Lund K M, et al. Diacylglycerol kinase iota regulates Ras guanyl-releasing protein 3 and inhibits Rap1 signaling [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005, 102(21): 7595-7600
- [62] Liu K, Kunii N, Sakuma M, et al. Identification and characterization of a novel diacylglycerol kinase α -selective inhibitor, CU-3[J]. *Journal of Lipid Research*, 2016, 31(2): 368-378