

SORCIN 与肿瘤耐药及耐药相关转运体研究进展

孙耀庭, 刘克辛*

(大连医科大学药学院, 辽宁 大连 116044)

摘要: 可溶性耐药相关钙结合蛋白 (soluble resistance-related calcium-binding protein, SORCIN) 是一个 22 kDa 的具有典型“EF-hand”结构的钙结合蛋白, 参与细胞内钙稳态调节。SORCIN 广泛分布于多种组织, 其中在正常的心脏与脑组织中高表达, 而在部分肿瘤组织中过表达。近年来, 大量的临床数据显示 SORCIN 与肿瘤耐药性密切相关。基础研究表明 SORCIN 不仅参与肿瘤细胞多药耐药 (multidrug resistance, MDR) 的形成, 且与肿瘤的恶性程度、不良预后密切相关。此外, 部分研究证明 SORCIN 参与 ATP 结合盒转运体 (ABC transporter) 的调节, 进而对肿瘤耐药性产生影响。因此, SORCIN 有望成为肿瘤耐药诊断及治疗的新靶点。本文对 SORCIN 及其在肿瘤耐药方面的研究进展进行综述。

关键词: 可溶性耐药相关钙结合蛋白; 多药耐药; ATP 结合盒转运体; P-糖蛋白; 钙稳态

中图分类号: R963

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2017) 09-1372-07

Advances in the study of SORCIN in cancer drug resistance

SUN Yao-ting, LIU Ke-xin*

(College of Pharmacy, Dalian Medical University, Dalian 116044, China)

Abstract: Soluble resistance-related calcium-binding protein, SORCIN, is a 22 kDa calcium binding protein with “penta-EF hand”, which participates in the regulation of intracellular calcium homeostasis in cells. SORCIN is highly expressed in many tissues such as hearts and brains. It is overexpressed in some of cancer tissues as well. Recently, a large amount of clinical data showed that SORCIN was closely related to drug resistance in cancer. Meanwhile, basic research found that SORCIN participates in the formation of multidrug resistance (MDR) and is related to severity and poor prognosis of tumors. Moreover, it may also regulate MDR induced by ATP-binding cassette transporters. Therefore, SORCIN is expected to become a new target for diagnosis and treatment of MDR. The present review summarizes recent progress in SORCIN study and its effect on MDR.

Key words: soluble resistance-related calcium-binding protein; multidrug resistance; ATP-binding cassette transporter; P-glycoprotein; calcium homeostasis

化疗是癌症治疗的重要手段, 多数情况下化疗初期是有效的, 但随着给药时间延长或者在肿瘤复发后再应用化疗药物, 肿瘤往往不再对化疗敏感。与此同时, 该种情况下的肿瘤不仅对一种药物产生

抵抗, 同时对多种结构不同、作用机制不同的药物也产生抵抗, 这种耐药现象被称为肿瘤的多药耐药 (multidrug resistance, MDR)。肿瘤耐药及逆转其耐药是癌症研究领域的热点与难点。关于肿瘤耐药的机制及其逆转方法的研究主要集中于 ATP 盒转运体家族 (ABC transporters), 而近几年研究发现, 可溶性耐药相关钙结合蛋白 (soluble resistance-related calcium-binding protein, SORCIN) 与肿瘤耐药同样密切相

收稿日期: 2017-03-09; 修回日期: 2017-05-02.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81473280).

*通讯作者 Tel / Fax: 86-411-86110407, E-mail: kexinliu@dlmedu.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2017-0212

关,因此本文将从 SORCIN 的基本性质及生物学功能、SORCIN 对肿瘤耐药的调节及其与 ABC 转运体的关系、以 SORCIN 为靶点的逆转耐药研究这几方面对 SORCIN 近年来的研究进行系统的综述。

1 SORCIN 概述

SORCIN 也被称为 V19 或 p21,于 1981 年在中国仓鼠肺癌耐紫杉醇细胞系 DC-3F/VCRd-5L 中被首次发现^[1]。它是一个 22 kDa 的具有典型“EF-hand”结构的钙结合蛋白^[2]。SORCIN 在哺乳动物间的表达具有高度的保守性^[3]。小鼠和人的氨基酸序列有 8 个氨基酸差异,其中 6 个与可磷酸化的残基相关,说明 SORCIN 的磷酸化具有种属特异性^[4]。SORCIN 可与多种丝苏氨酸激酶结合,并被其磷酸化,如 polo 样激酶 1 (polo-like kinase, PLK1)、cAMP 依赖的蛋白激酶 A (cAMP-dependent protein kinase, PKA)、钙/钙调蛋白激酶 II (calcium-calmodulin dependent kinase II, CaMK II)。

SORCIN 分布于正常的人体组织如脑、心脏、淋巴细胞、单核细胞、肾脏、乳腺和皮肤,其中在脑和心脏呈高表达。此外, SORCIN 还广泛分布于肿瘤耐药细胞,呈现过表达。它在细胞内的位置并非固定不动,而是呈现动态变化,比如在细胞有丝分裂间期时位于细胞核、胞浆、质膜、内质网及内质网分泌的囊泡内;在分裂末期, SORCIN 浓集于卵裂沟^[5]。

SORCIN 的主要功能是参与肿瘤耐药与细胞内钙离子稳态的调节。它通过两种方式调节细胞内钙离子稳态。其中一种是自身与钙离子结合,结合钙离子的能力可高达微摩尔级,这一点被直接钙结合实验所证实^[6]。而另外一种则是以钙依赖的方式通过与细胞内钙离子通道或其他蛋白的结合进而间接调节细胞内钙离子的释放。可以与之结合的离子通道或蛋白有:兰尼碱受体 (ryanodine receptors, RyRs)^[7]、肌浆网钙离子转运 ATP 酶 (sarcoendoplasmic reticulum calcium transport ATPase, SERCA)^[8]、电压门控 L 型钙通道 (voltage-dependent L-type Ca^{2+} channels, L-type VDCC)^[9]、质膜钠钙交换体 ($\text{Na}^{+}\text{-Ca}^{2+}$ exchangers, NCX)^[10]。当 SORCIN 与以上蛋白发生结合时,可以调控以上通道或蛋白的功能,调节内质网对钙离子的储存与释放,由此引发细胞内部进一步的生命活动。SORCIN 作为一个胞浆蛋白,当它与钙离子结合后,构象发生改变,疏水性结构外翻,蛋白从胞质向质膜转移,同时与某些特定蛋白结合参与细胞内信号转导与调节。

SORCIN 除了调节胞内钙离子稳态,同时参与多

种疾病的进程。

在糖尿病方面,高脂饮食下过表达 SORCIN 可增加葡萄糖耐受、阻止内质网应激的发生、抵抗脂毒性引起的胰岛 β 细胞凋亡,因此,提高 SORCIN 表达和活性的药物可增加胰岛素分泌保护 β 细胞^[3]。

在 1-甲基-4-苯基吡啶离子 (MPP⁺) 诱导的 SH-SY5Y 细胞帕金森病模型中,对亲本细胞与诱导细胞进行蛋白组学分析,结果发现 SORCIN 的表达明显上调,作者认为细胞内钙离子在 MPP⁺ 诱导后上升, SORCIN 表达增加后可以与上升的钙离子结合, SORCIN 在此作为避免钙离子超载的应激防御表达^[11]。Tau 蛋白是阿尔茨海默症的病理标志蛋白,可以与 SORCIN 相互作用,削弱 SORCIN 对内质网应激的防御,影响阿尔茨海默症的形成^[12]。

在病毒感染方面, SORCIN 作为重要的宿主因子,参与病毒的增殖。SORCIN 可与口蹄疫病毒的 VP1 蛋白相互作用,通过抑制 TNF- α 、仙台病毒所致的 I 型干扰素反应、NF- κ B 启动子,减慢宿主抗病毒炎症反应,调低免疫应答,最终引起感染。抑制宿主 SORCIN 的表达后,可以抑制感染^[13]。另一个实验证明, SORCIN 与丙型肝炎病毒的 NS5A 蛋白相互作用,通过抑制 SORCIN 的表达可以降低丙肝病毒的传染性^[14]。

2 SORCIN 与 MDR 现象的关系

关于 SORCIN 参与肿瘤多药耐药,近年来赢得越来越多的关注。SORCIN 已被证实多种癌症耐药细胞中呈现过表达状态,与肿瘤的恶性程度、不良预后直接相关。

体内研究中, Qu 等^[15]对 62 例非小细胞肺癌样本进行免疫组化分析,其中 66.1% 的样本可见 SORCIN 表达。同时作者又将临床样本分为吉西他滨敏感组 ($n=26$) 和吉西他滨耐药组 ($n=36$),在吉西他滨耐药组中, SORCIN 的表达阳性率为 83.3%,结果说明 SORCIN 过表达与吉西他滨耐药密切相关。此外,作者还考察了 SORCIN 阴性表达和阳性表达的患者生存情况,结果发现 SORCIN 表达阴性的患者生存期明显长于 SORCIN 阳性表达的患者生存期。耐药的产生是导致肿瘤恶性程度高、不良预后的重要因素,因此 SORCIN 对耐药的影响在某种程度上来讲也是对肿瘤恶性程度及不良预后的影响。有研究者通过对乳腺癌患者血清样本进行双向凝胶电泳发现, SORCIN 在耐药患者中的表达高达 70%,而在正常乳腺癌组织中几乎不表达,说明 SORCIN 与肿瘤耐药可能相关^[16]。另有临床数据统计发现,在儿童急性淋

巴细胞性白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 中, 新确诊的 ALL 患者中 SORCIN mRNA 的表达与未患病者无明显差别。而当 SORCIN 高表达时, 肿瘤耐药的风险相比于不耐药增加了 6.8 倍。该临床结果表明, SORCIN 的表达与肿瘤耐药性正相关^[17]。在急性髓性白血病 (acute myelogenous leukemia, AML) 中, SORCIN (-) 患者的完全缓解率比 SORCIN (+) 明显升高 ($P < 0.001$)^[18]。

体外研究中, 研究者利用蛋白质组学方法比对敏感细胞与耐药细胞蛋白表达的差异发现, 在 MCF-7/PAC 乳腺癌耐紫杉醇细胞系^[19]、K562/A02 白血病耐阿霉素细胞系^[20]、H460/GRM 肺癌耐吉西他滨细胞系^[15]、SGC7901/VCR 胃癌耐长春新碱细胞系^[21]中 SORCIN 均呈现过表达状态。在甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX) 诱导的人类 T 淋巴细胞白血病细胞系 (human T-lymphoblastic leukemia cell line) 中, 随着 MTX 诱导浓度的增加, SORCIN 的表达也随之增加^[17]。许多实验证明, 当运用 RNAi 技术将耐药细胞株中 SORCIN 基因沉默后, 细胞对药物的敏感性明显增加^[22, 23], 当在敏感株中转染表达 SORCIN 后, 细胞对药物敏感性降低^[24]。向无 SORCIN 表达的 K562 敏感细胞株中转染 SORCIN 基因, 细胞对多种药物产生耐药, 包括多柔比星、依托泊苷、高三尖杉酯碱、长春新碱, 耐药倍数增加 4.1 至 22.5 倍不等^[25]。

以上体内、体外结果证实, SORCIN 与肿瘤耐药密切相关, 参与肿瘤耐药的发生与发展。

3 SORCIN 引起耐药的可能机制

SORCIN 可能通过多种途径参与肿瘤的多药耐药产生, 目前研究情况如下。

3.1 增加药物外排转运体的表达 SORCIN 表达的增加或减少可以引起 P-gp 及其他外排转运体表达及功能的改变。具体内容介绍参看本文 4.1 项。

3.2 降低内质网应激损伤与减少细胞凋亡 SORCIN 以两种形式存在于细胞内, 一种是 22 kDa 存在于胞浆的蛋白, 另一种是 18 kDa 存在于线粒体的蛋白。最新研究发现, 当乳腺癌细胞转染了具有内质网应激保护作用的蛋白 TRAP1 后, 可以引起线粒体内 18 kDa SORCIN 增加, 从而减少由内质网应激及药物毒性引起的细胞凋亡^[26], 同时还发现在结肠癌细胞中沉默 SORCIN 后, 可以增加 TRAP1 蛋白的降解, 提高细胞对毒性药物的敏感性从而引起凋亡^[27]。22 kDa SORCIN 也扮演着同样的角色, 其参与内质网应激的保护, 阻止线粒体转换孔 (mitochondrial transition pore, mtPTP) 孔道的开放。将 22 kDa SORCIN 下调

后, 可以激活 caspase-3、caspase-12 及 GRP78/BiP, 启动线粒体凋亡通路^[28]。另有研究报道, 通过流式细胞术检测细胞凋亡发现, 沉默 SORCIN 后相比于对照组可以显著增加细胞凋亡比例, 同时增加线粒体促凋亡蛋白 bax 表达, 减少抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达^[29]。

3.3 调节细胞周期 多个研究发现, 当 SORCIN 沉默后细胞周期将会阻滞于 G2/M 期^[22]。细胞周期调控在肿瘤细胞的发生发展至关重要。细胞会在 G2/M 期检验点审查 DNA 是否有损伤, 当细胞发生 DNA 损伤时, 细胞会大量阻滞于 G2/M 期, 如 DNA 损伤未能得到及时的修复, 细胞将进入凋亡阶段。有研究者在成纤维细胞中发现, SORCIN 可以与 PLK1 共同作用调节细胞周期, 沉默 SORCIN 后使得 G2/M 期细胞比例增加, 同时降低细胞的增殖^[5]。

4 SORCIN 与肿瘤耐药转运体的关系

药物转运体介导的 MDR 是目前研究最为深入的肿瘤耐药机制之一。绝大多数的耐药细胞均存在外排性转运体如 P-gp、MRP1、MRP2 不同程度的表达, 这些转运体可以将结构不同、作用机制不同的药物排出细胞外, 从而引起肿瘤细胞内药物浓度降低, 影响化疗药物对肿瘤细胞的毒性作用^[30-32]。SORCIN 基因位于 7 号染色体上, 与编码 P-gp 的 *MDR1* 基因在同一个同源染色区均匀着色区 (homogeneously staining regions, HSRs)^[33]。SORCIN 被定义为耐药相关蛋白, 也是因为二者的共扩增现象而命名的。

有许多临床与基础实验研究探讨二者之间的关系。从多组临床胃癌组织样本免疫组化染色及相关性分析显示, P-gp 与 SORCIN 的表达密切相关^[34]。在 AML 患者中, 统计学相关性表明 SORCIN 与 *MDR1* 的表达密切相关 ($r = 0.841, P < 0.001$)^[18]。SORCIN 与转运体在肿瘤耐药细胞中的表达情况总结见表 1。

4.1 SORCIN 对肿瘤耐药转运体的影响 有研究者^[23]通过 shRNA 介导的基因沉默技术, 检测 U266/ADM 骨髓瘤耐多柔比星及 KM3/DDP 骨髓瘤耐顺铂细胞系中 SORCIN 表达降低时细胞药物敏感性与转运体的变化情况。结果显示, 当沉默 SORCIN 后, 细胞对药物敏感性增加, 作者通过蛋白印记实验发现 P-gp、MRP1 的表达降低, 通过流式细胞术观察到 P-gp 的经典荧光底物罗丹明-123 的胞内蓄积增加, 以上结果表明 SORCIN 可以直接或者间接调控 P-gp 的表达。其他课题组在 CNE2/DDP 鼻咽癌耐顺铂的细胞中发现了同样的结果^[43]。此外, 在 A549/DDP 肺癌耐顺铂细胞系中, 研究者同样发现, 当通过 RNAi 技术沉默 SORCIN 表达后, 除了 P-gp、MRP1 表达降低及罗丹

Table 1 Expression of soluble resistance-related calcium-binding protein (SORCIN) and transporters in drug-resistance cells

Cell line	Selected drug	SORCIN	Transporter	Disease
CCRF-CEM/MTX ^[17]	Methotrexate	+	Not given	Leukemia
K562/A02 ^[20, 29]	Doxorubicin	+	P-gp	Leukemia
K562/VCR ^[24]	Vincristine	+	P-gp	Leukemia
ARH77/Vin ^[35]	Vincristine	+	Not given	Leukemia
ARHD60/DX ^[35]	Doxorubicin	+	Not given	Leukemia
U937/Vin ^[35]	Vincristine	-	Not given	Leukemia
Jurkat/DX ^[35]	Doxorubicin	-	Not given	Leukemia
HOB1/VCR _{1.0} ^[36]	Vincristine	+	P-gp	Lymphoma
HOB1/VCR _{0.5} ^[36]	Vincristine	-	P-gp	Lymphoma
DLBCL/CHOP ^[37]	Cytosin	+	Not given	Lymphoma
MCF-7/A02 ^[29]	Doxorubicin	+	P-gp	Breast cancer
MCF-7/PAC ^[19]	Paclitaxel	+	P-gp	Breast cancer
SGC7901/VCR ^[38]	Vincristine	+	P-gp	Gastric cancer
KM3/DDP ^[23]	Cisplatin	+	P-gp, MRP1	Myeloma
U266/ADM ^[23]	Doxorubicin	+	P-gp, MRP1	Myeloma
A549-T24 ^[39]	Paclitaxel	+	Not given	Lung cancer
A549/DDP ^[22]	Cisplatin	+	P-gp, MRP1, LRP, ABCA2, ABCA5	Lung cancer
NCI-H446/CDDP ^[40]	Cisplatin	+	Not given	Lung cancer
H460/GEM ^[15]	Gemcitabine	+	Not given	Lung cancer
SKOV3-TR30 ^[41]	Paclitaxel	+	Not given	Ovarian cancer
Hela/VCR ^[42]	Vincristine	+	P-gp	Cervical cancer
CNE2/DDP ^[43]	Cisplatin	+	P-gp, MRP1	Nasopharynx cancer

明-123 蓄积增加外,还会引起肺耐药相关蛋白 LRP、ABCA2 蛋白、ABCA5 蛋白的表达减少^[22]。

在 SGC7901/VCR 胃癌耐长春新碱细胞株中,作者分别向不表达 SORCIN 的敏感株内转入 SORCIN 基因,向过表达 SORCIN 的耐药株中沉默 SORCIN,结果发现转入 SORCIN 后,维拉帕米可以逆转耐药现象,进一步结果发现 P-gp 随着 SORCIN 的转入而增加,随着其沉默而减少^[24]。

以上实验内容从多个角度证明了 SORCIN 可以调节 P-gp、MRP1 等药物外排转运体的表达,从而改变细胞内药物的浓度,最终影响药物的疗效。

4.2 肿瘤耐药转运体对 SORCIN 的影响 上述几组实验均证明了 SORCIN 可以调控 P-gp 表达且表达趋势的方向一致,但是只是单纯考察了 SORCIN 对 P-gp 的影响,并未说明 P-gp 对 SORCIN 的影响。有研究者通过采用不同浓度的长春新碱诱导 HOB1 细胞,结果发现当长春新碱浓度是 $0.1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,MDR1 就已经开始扩增,当浓度逐渐提高到 0.5、0.75 和 $1.0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,MDR1 也随之增加。而 SORCIN 仅在最高浓度 $1.0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时出现。当把耐药细胞置于含有 $0.1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 长春新碱培养基中培育一段时间后,细胞耐药性降低,SORCIN 表达也随之降低。该现象说明,SORCIN 参与细胞耐药,但 MDR1 对

SORCIN 的表达可能没有影响^[36]。在另一项实验中,作者分别在 K562/A02 与 MCF-7/A02 细胞中抑制 SORCIN 和 MDR1 基因,然后考察这两种蛋白的表达情况及对药物敏感性。结果显示,沉默 SORCIN 后两种细胞均可增加对 5 种抗肿瘤药物的敏感性,但对 P-gp 表达不产生影响,这与其他课题组做出的结果不尽相同,即沉默 SORCIN 可以降低 P-gp 表达。此外,沉默 P-gp 对 SORCIN 的表达也没有影响^[29]。该现象提示,SORCIN 除了对药物转运体的影响,还可能还存在其他机制。值得注意的是,在一株非典型的卵巢癌长春新碱耐药细胞中,SORCIN 高表达,而 P-gp 几乎不表达^[44]。这种现象的发现在一定程度上削弱了 SORCIN 与 P-gp 的关系,但这也可能只是一个个例。

以上证据说明,SORCIN 可能会成为一个潜在的逆转 MDR 的治疗靶点。然而,SORCIN 与转运体的调节仍存在许多争议,这可能是由于不同肿瘤细胞之间的差异所导致的,仍需进一步的研究与探讨。

4.3 SORCIN 对肿瘤耐药转运体调控机制研究 研究发现,在 K562/ADR 与 K562/VCR 耐药株中 SORCIN 呈过表达,当沉默 SORCIN 后,可引起 P-gp 表达减少。而在 K562 敏感株中,SORCIN 几乎不表达,通过质粒转染表达 SORCIN 后,P-gp 表达也随之增加。进一步实验证实了 SORCIN 一方面可以调节 *mdr1*/P-gp

启动子处的 cAMP 反应元件 (CRE) 来调控 *mdr1/p-gp* 的表达, 另一方面它还通过增加 p-CREB1 与 *mdr1* 启动子的 CRE 序列结合增加 P-gp 表达^[24]。

虽然目前对 SORCIN 的研究并不多, 但现有的研究提示 SORCIN 可调节 P-gp 转运体的表达; 其他非肿瘤类的研究提示, SORCIN 可能是通过对转录因子 NF- κ B 的调节间接影响 *MDR1* 基因与 P-gp 蛋白的表达^[13]。但 SORCIN 在肿瘤细胞中如何调节转运体表达的具体机制, 目前尚无相关研究。

5 药物对 SORCIN 的调节研究

海生素是从海洋生物泥蚶中提取的蛋白质, 目前已被批准进入临床。体内实验证明, 海生素对急性淋巴细胞白血病具有良好的抗肿瘤效果, 体外研究发现, 海生素可以抑制 K562/ADM 的 P-gp 与 SORCIN 的表达, 并具有剂量依赖性^[45, 46]。

钙通道阻滞剂汉防己甲素 (tetrandrine, Tet) 能够逆转肿瘤多药耐药, 临床效果好且不良反应小。为探讨其可能的逆转机制, 作者选用了 K562/A02 细胞株, 给予 0.5、1.0、2.0 mg·L⁻¹ 的 Tet, 48 h 后测 SORCIN 的 mRNA 与蛋白表达情况。结果显示, 1.0 mg·L⁻¹ 浓度下对 SORCIN 的抑制作用最强, 并不呈剂量依赖性, 由此推测 Tet 逆转耐药可能还有其他因素参与^[47]。

靛玉红衍生物 PH II-7 是中药当归龙荟丸主要抗肿瘤活性成分, 该药对耐药细胞尤其敏感, 2 mg·L⁻¹ PH II-7 处理 K562/A02 细胞 24 h 后, SORCIN 的表达几乎被完全抑制, 而 *MDR1* 的表达则被完全抑制^[48]。

临床试验研究发现, 多发性骨髓瘤患者 SORCIN 表达阳性率为 75%, 给予 P-gp 经典抑制剂环孢菌素 A 治疗后阳性率为 62.5%, 无统计学差异, 说明环孢菌素 A 对 SORCIN 的表达无影响^[49]。

6 总结与展望

肿瘤多药耐药严重阻碍了化疗药物的有效性, 克服并逆转肿瘤多药耐药是当今肿瘤研究的热门领域, 同时对人类来说也是一个艰巨的挑战。SORCIN 与肿瘤的耐药性密切相关, 关于其产生耐药的机制仍不明确。可以肯定的是, 抑制 SORCIN 可以逆转肿瘤的耐药性。因此, SORCIN 有望成为一个新的肿瘤耐药性及癌症预后的评估指标。虽然目前 SORCIN 对 MDR 的调节机制并不完全清楚, 但相信随着研究的深入, 以 SORCIN 为靶点设计逆转肿瘤耐药药物将为克服与治疗肿瘤耐药开辟新途径。

References

[1] Van der Blik AM, Meyers MB, Biedler JL, et al. A 22-kd

protein (sorcin/V19) encoded by an amplified gene in multidrug-resistant cells, is homologous to the calcium-binding light chain of calpain [J]. *EMBO J*, 1986, 5: 3201–3208.

- [2] Ilari A, Fiorillo A, Poser E, et al. Structural basis of sorcin-mediated calcium-dependent signal transduction [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 16828.
- [3] Marmugi A, Parnis J, Chen X, et al. Sorcin links pancreatic β -cell lipotoxicity to ER Ca²⁺ stores [J]. *Diabetes*, 2016, 65: 1009–1021.
- [4] Colotti G, Poser E, Fiorillo A, et al. Sorcin, a calcium binding protein involved in the multidrug resistance mechanisms in cancer cells [J]. *Molecules*, 2014, 19: 13976–13989.
- [5] Lalioti VS, Ilari A, O'Connell DJ, et al. Sorcin links calcium signaling to vesicle trafficking, regulates polo-like kinase 1 and is necessary for mitosis [J]. *PLoS One*, 2014, 9: e85438.
- [6] Koch G, Smith M, Twentyman P, et al. Identification of a novel calcium-binding protein (CP22) in multidrug-resistant murine and hamster cells [J]. *FEBS Lett*, 1986, 195: 275–279.
- [7] Suarez J, McDonough PM, Scott BT, et al. Sorcin modulates mitochondrial Ca²⁺ handling and reduces apoptosis in neonatal rat cardiac myocytes [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2013, 304: C248–C256.
- [8] Matsumoto T, Hisamatsu Y, Ohkusa T, et al. Sorcin interacts with sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase and modulates excitation-contraction coupling in the heart [J]. *Basic Res Cardiol*, 2005, 100: 250–262.
- [9] Meyers MB. Sorcin associates with the pore-forming subunit of voltage-dependent L-type Ca²⁺ channels [J]. *J Biol Chem*, 1998, 273: 18930–18935.
- [10] Zamparelli C, Macquaide N, Colotti G, et al. Activation of the cardiac Na⁺-Ca²⁺ exchanger by sorcin via the interaction of the respective Ca²⁺-binding domains [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 49: 132–141.
- [11] Xie H, Chang M, Hu X, et al. Proteomics analysis of MPP⁺-induced apoptosis in SH-SY5Y cells [J]. *Neurol Sci*, 2011, 32: 221–228.
- [12] Kim SI, Lee HJ, Kim SS, et al. Sequestration of sorcin by aberrant forms of tau results in the defective calcium homeostasis [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2016, 20: 387–397.
- [13] Li X, Wang J, Liu J, et al. Engagement of soluble resistance-related calcium binding protein (sorcin) with foot-and-mouth disease virus (FMDV) VP1 inhibits type I interferon response in cells [J]. *Vet Microbiol*, 2013, 166: 35–46.
- [14] Tran GV, Luong TT, Park EM, et al. Nonstructural 5A protein of hepatitis C virus regulates soluble resistance-related

- calcium-binding protein activity for viral propagation [J]. *J Virol*, 2015, 90: 2794–2805.
- [15] Qu Y, Yang Y, Liu B, et al. Comparative proteomic profiling identified sorcin being associated with gemcitabine resistance in non-small cell lung cancer [J]. *Med Oncol*, 2010, 27: 1303–1308.
- [16] Gong Z, Sun P, Chu H, et al. Overexpression of sorcin in multidrug-resistant human breast cancer [J]. *Oncol Lett*, 2014, 8: 2393–2398.
- [17] Dabaghi M, Rahgozar S, Moshtaghian J, et al. Overexpression of sorcin is a prognostic biomarker for multidrug-resistant pediatric acute lymphoblastic leukemia and correlates with upregulated MDR1/P-gp [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2016, 20: 516–521.
- [18] Tan Y, Li G, Zhao C, et al. Expression of sorcin predicts poor outcome in acute myeloid leukemia [J]. *Leuk Res*, 2003, 27: 125–131.
- [19] Chuthapisith S, Layfield R, Kerr ID, et al. Proteomic profiling of MCF-7 breast cancer cells with chemoresistance to different types of anti-cancer drugs [J]. *Int J Oncol*, 2007, 30: 1545–1551.
- [20] Qinghong S, Shen G, Lina S, et al. Comparative proteomics analysis of differential proteins in respond to doxorubicin resistance in myelogenous leukemia cell lines [J]. *Proteome Sci*, 2015, 13: 1.
- [21] Yang YX, Chen ZC, Zhang GY, et al. A subcellular proteomic investigation into vincristine-resistant gastric cancer cell line [J]. *J Cell Biochem*, 2008, 104: 1010–1021.
- [22] Gao Y, Li W, Liu X, et al. Reversing effect and mechanism of soluble resistance-related calcium-binding protein on multidrug resistance in human lung cancer A549/DDP cells [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11: 2118–2124.
- [23] Xu P, Jiang YF, Wang JH. shRNA-mediated silencing of sorcin increases drug chemosensitivity in myeloma KM3/DDP and U266/ADM cell lines [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8: 2300–2310.
- [24] Yamagishi N, Nakao R, Kondo R, et al. Increased expression of sorcin is associated with multidrug resistance in leukemia cells *via* up-regulation of MDR1 expression through cAMP response element-binding protein [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 448: 430–436.
- [25] Zhou Y, Xu Y, Tan Y, et al. Sorcin, an important gene associated with multidrug-resistance in human leukemia cells [J]. *Leuk Res*, 2006, 30: 469–476.
- [26] Maddalena F, Sisinni L, Lettini G, et al. Resistance to paclitxel in breast carcinoma cells requires a quality control of mitochondrial antiapoptotic proteins by TRAP1 [J]. *Mol Oncol*, 2013, 7: 895–906.
- [27] Landriscina M, Laudiero G, Maddalena F, et al. Mitochondrial chaperone Trap1 and the calcium binding protein sorcin interact and protect cells against apoptosis induced by antiproliferative agents [J]. *Cancer Res*, 2010, 70: 6577–6586.
- [28] Maddalena F, Laudiero G, Piscazzi A, et al. Sorcin induces a drug-resistant phenotype in human colorectal cancer by modulating Ca²⁺ homeostasis [J]. *Cancer Res*, 2011, 71: 7659–7669.
- [29] Hu Y, Cheng X, Li S, et al. Inhibition of sorcin reverses multidrug resistance of K562/A02 cells and MCF-7/A02 cells *via* regulating apoptosis-related proteins [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 72: 789–798.
- [30] Xue C, Wang C, Sun Y, et al. Targeting P-glycoprotein function, p53 and energy metabolism: combination of metformin and 2-deoxyglucose reverses the multidrug resistance of MCF-7/Dox cells to doxorubicin [J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 8622–8632.
- [31] Xue C, Wang C, Liu Q, et al. Targeting P-glycoprotein expression and cancer cell energy metabolism: combination of metformin and 2-deoxyglucose reverses the multidrug resistance of K562/Dox cells to doxorubicin [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37: 8587–8597.
- [32] Chen T, Wang C, Liu Q, et al. Dasatinib reverses the multidrug resistance of breast cancer MCF-7 cells to doxorubicin by downregulating P-gp expression *via* inhibiting the activation of ERK signaling pathway [J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16: 106–114.
- [33] Van der Bliek AM, Baas F, Van der Velde-Koerts T, et al. Genes amplified and overexpressed in human multidrug-resistant cell lines [J]. *Cancer Res*, 1988, 48: 5927–5932.
- [34] Mangia A, Caldarola L, Dell'Endice S, et al. The potential predictive role of nuclear NHERF1 expression in advanced gastric cancer patients treated with epirubicin/oxaliplatin/capecitabine first line chemotherapy [J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16: 1140–1147.
- [35] Beyer-Sehlmeyer G, Hiddemann W, Wörmann B, et al. Suppressive subtractive hybridisation reveals differential expression of serglycin, sorcin, bone marrow proteoglycan and prostate-tumour-inducing gene I (PTI-1) in drug-resistant and sensitive tumour cell lines of haematopoietic origin [J]. *Eur J Cancer*, 1999, 35: 1735–1742.
- [36] Lee WP. Purification, cDNA cloning, and expression of human sorcin in vincristine-resistant HOB1 lymphoma cell lines [J]. *Arch Biochem Biophys*, 1996, 325: 217–226.
- [37] Maxwell SA, Cherry EM, Bayless KJ. Akt, 14-3-3 ζ , and vimentin mediate a drug-resistant invasive phenotype in diffuse

- large B-cell lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2011, 52: 849–864.
- [38] He Q, Zhang G, Hou D, et al. Overexpression of sorcin results in multidrug resistance in gastric cancer cells with up-regulation of P-gp [J]. *Oncol Rep*, 2010, 25: 237–243.
- [39] Padar S, van Breemen C, Thomas DW, et al. Differential regulation of calcium homeostasis in adenocarcinoma cell line A549 and its taxol-resistant subclone [J]. *Br J Pharmacol*, 2004, 142: 305–316.
- [40] Wang T, Pei FY, Wang Q, et al. Relationship of sorcin over-expression to multidrug resistance of human lung cancer cell line NCI-H446 [J]. *J Dalian Med Univ (大连医科大学学报)*, 2013, 35: 420–423.
- [41] Fu J, Ye DF, Fu YF. Proteomics study on paclitaxel-resistant ovarian cancer subline [J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther (中国临床药理学与治疗学)*, 2015, 20: 525–530.
- [42] Kawakami M, Nakamura T, Okamura N, et al. Knock-down of sorcin induces up-regulation of MDR1 in HeLa Cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30: 1065–1073.
- [43] Liu X, Chen L, Feng B, et al. Reversing effect of sorcin in the drug resistance of human nasopharyngeal carcinoma [J]. *Anat Rec*, 2014, 297: 215–221.
- [44] Parekh HK, Deng HB, Choudhary K, et al. Overexpression of sorcin, a calcium-binding protein, induces a low level of paclitaxel resistance in human ovarian and breast cancer cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2002, 63: 1149–1158.
- [45] Li GY, Zhang L, Liu JZ, et al. Marine drug Haishengsu increases chemosensitivity to conventional chemotherapy and improves quality of life in patients with acute leukemia [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 81: 160–165.
- [46] Li GY, Liu JZ, Zhang B, et al. *Tegillarca granosa* extract Haishengsu (HSS) suppresses expression of mdr1, BCR/ABL and sorcin in drug-resistant K562/ADM tumors in mice [J]. *Adv Med Sci*, 2013, 58: 112–117.
- [47] Li J, Chen BA, Zhu MS, et al. Influence of tetrandrine on SORCIN gene expression in K562/A02 cell line [J]. *J Exp Hematol (中国实验血液学杂志)*, 2008, 16: 65–69.
- [48] Tan YH, Qi J, Liu WJ, et al. Preliminary studies on the mechanisms of a new anti-tumor agent PH II-7 with special preference to multidrug resistant tumor cells [J]. *Acta Acad Med Sin (中国医学科学院学报)*, 2002, 24: 134–139.
- [49] Xin CL, Li GY, Wang JX, et al. Effect of cyclosporin A on sorcin gene expression and clinical effect in multiple myeloma patients [J]. *Shandong Med J (山东医药)*, 2007, 47: 10–11.