

LKB1 抑癌机制研究进展

冯文峰 刘 伟*

(浙江大学医学院生物化学与分子生物学系, 杭州 310058)

摘要 人LKB1(Liver Kinase B1,或Serine-Threonine Kinase 11, STK11)基因的胚系失活突变可导致癌症易感病皮杰氏综合征(Peutz-Jeghers syndrome, PJS), 该病患者多发错构瘤息肉且患癌症风险增加。LKB1基因的体细胞突变还广泛地存在于众多类型的恶性肿瘤中, 如肺癌、结肠癌和乳腺癌等, 因此, LKB1被普遍认为是抑癌基因。LKB1基因的编码产物LKB1是一种丝氨酸/苏氨酸激酶, 调节多种细胞生理病理过程。虽然LKB1的抑癌机制尚不完全清楚, 但现有的研究表明, 对细胞生长增殖、能量代谢和细胞极性等的调控是其抑制肿瘤发生和发展的重要方面。本文就目前已知的LKB1的抑癌机制作一综述。

关键词 LKB1; 抑癌机制; 细胞生长和代谢

人类LKB1基因的胚系突变导致罕见的癌症易感综合征PJS, 患者多发错构息肉并且易感癌症。同时, 在多种类型肿瘤中也很大程度地存在着该基因的体细胞突变, 因而LKB1是一个较为普遍的抑癌基因。LKB1基因编码丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶LKB1, 研究发现该激酶可以调节细胞能量代谢、抑制生长增殖和维持细胞极性, 而这些都是该基因抑制肿瘤的重要机制。

1 LKB1基因

人LKB1或称STK11, 定位于人染色体19p13.3位置, 含10个外显子, 编码蛋白LKB1由433个氨基酸组成, 分子量约50 kDa, 包括激酶区域(44~309)、N端调节域和C端调节域。N端调节域含一个核定位序列, 使LKB1定位于细胞核中。人LKB1全序列与同源物爪蟾早期胚胎激酶1(Xenopus early embryonic kinase 1, XEEK1)有82%氨基酸序列一致性, 激酶区与线虫Par-4(partitioning defective gene 4)有42%的同源性。LKB1在人体多种组织中广泛表达, 以幼肝、睾丸、小肠和骨骼肌最多。

在哺乳动物细胞内, LKB1以LKB1-STRAD(STE20-related adaptor)-MO25(mouse protein 25)三聚体形式存在^[1]。STRAD是STE20-like激酶家族成员, 因缺乏激酶活性必需的氨基酸而归为假激酶, 它的结合刺激LKB1激酶活性并促进LKB1出核^[1]; MO25稳定STRAD和LKB1的相互作用并进一步刺激LKB1激酶活性^[1], 所以, 除了直接刺激其激酶活

性, 三聚体形成还在空间上调控LKB1的核质转移。最近有研究^[2]发现, 极化的上皮细胞中LKB1/STRAD复合体主要定位于细胞的黏附连接而不是细胞核, 推测可能是因为这种细胞含有足够的STRAD使LKB1全部发生出核。2008年的一项研究^[3]阐明了LKB1核质转移的分子机制: STRAD和MO25可被穿梭蛋白exportin7或CRM1带出细胞核, 当LKB1与STRAD和MO25结合后也可被带出核, 同时在胞质中STRAD和MO25与LKB1的结合又竞争性抑制importin与LKB1的结合, 从而抑制其入核。

2 LKB1是重要的蛋白激酶

迄今已知LKB1的直接底物包括AMPK和12种AMPK相关激酶, LKB1可以磷酸化这些激酶激活区域(T环)的苏氨酸而使之激活。

AMP激活的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)是LKB1最重要的底物, 是细胞的能量感受器, 可以灵敏感知细胞能量水平而维持能量稳态。AMPK包括三个亚基, 催化亚基 α 和调节亚基 β 、 γ 。环境刺激(饥饿、低氧等)导致胞内能量降低(即AMP/ATP比例升高)时, AMP结合到 γ 亚基上使AMPK发生变构。结构变化一方面促进LKB1对AMPK α Thr172位点的磷酸化, 另一方面抑制相应磷

收稿日期: 2010-09-21 接受日期: 2010-11-08

国家自然科学基金(No.30771090, No.30971429)资助项目

*通讯作者。Tel/Fax: 0571-88208357, E-mail: liuwei666@zju.

edu.cn

酸酶对该位点的去磷酸化作用,二者协同增强AMPK的磷酸化水平而使之激活^[4]。有报道^[5]称钙调蛋白依赖性激酶激酶 β (calmodulin-dependent kinase kinase β , CaMKK β)也可以激活AMPK,但CaMKK β 只在Ca²⁺浓度改变时活化AMPK,在能量下降时激活AMPK的是LKB1,因此,LKB1-AMPK是细胞受到能量胁迫时激活而发挥作用的主要通路。活化的AMPK一方面降低耗能的合成代谢(如脂肪酸、胆固醇、糖原和蛋白合成),另一方面加快分解代谢(如葡萄糖摄入、糖酵解)以产生能量^[4]。

除AMPK之外,12种AMPK相关激酶也是LKB1的直接底物。然而引起LKB1磷酸化激活这些底物的信号刺激还有待研究。12种激酶中研究较多的是微管亲和调节激酶(microtubule affinity-regulating kinase, MARK)和脑特异激酶(brain-specific kinase, Brsk/SAD)。MARK激酶是线虫胚胎分裂和极性建立必需激酶Par-1在哺乳动物中的同源物,有调节微管稳定性和细胞极性的功能^[6],Brsk/SAD激酶特异分布于脑中而调节神经元的极性^[7]。

3 LKB1抑制细胞生长

3.1 LKB1下调mTORC1活性,抑制细胞生长

在代谢组织(肌肉、肝脏等)中,AMPK可以调节脂类、胆固醇和葡萄糖的代谢,而近年研究发现,除此之外,LKB1-AMPK还在调节细胞生长和细胞周期方面发挥重要功能,其中,mTORC1(mammalian target of rapamycin complex 1)是其调节的最关键靶点之一。mTOR是真核生物中调控细胞生长的重要激酶,在大多数肿瘤细胞中活性被异常激活,它以mTORC1和mTORC2两种复合体形式存在^[8]。mTORC2因包含对Rapamycin不敏感的Rictor亚基不受Rapamycin抑制,而mTORC1活性则受Rapamycin抑制且对营养状况敏感^[8]。LKB1主要在TSC2介导下调节mTORC1活性。TSC2是结节性硬化综合征的突变致病蛋白,是AMPK的底物之一,有GTP酶激活蛋白(GTPase accelerating protein, GAP)结构域。AMPK活化后磷酸化激活TSC2(tuberous sclerosis protein 2)^[9],TSC2进而通过抑制小G蛋白Rheb(ras homologue enriched in brain)而抑制mTORC1的活性^[10]。mTORC1是细胞中控制蛋白合成和生长增殖的重要成分,可以磷酸化核糖体激酶S6K1和真核翻译因子结合蛋白4EBP1而起始多种调节蛋白的翻译,如周期

蛋白Cyclin D1、低氧诱导因子1 α (hypoxia inducible factor 1 α , Hif1 α)和Myc等,促进细胞生长和细胞周期进程。而且,上述因子在许多肿瘤细胞中活性都出现异常调节。除了TSC2依赖的途径,AMPK还通过直接磷酸化mTORC1复合体的支架亚基Rap-1而抑制mTORC1活性^[11]。

3.2 LKB1通过p21引起周期阻滞或通过p27调节细胞自噬

研究发现将LKB1导入LKB1缺失的肿瘤细胞可引起p53依赖的p21的水平升高和G₁细胞周期阻滞,一致地,LKB1缺失或降低表达则伴随着p21水平下调^[12]。另有研究表明AMPK可磷酸化p53 Ser15位点使之激活而引起p21升高和G₁周期阻滞^[13],提示AMPK介导了LKB1引起的G₁周期阻滞。上述研究证明AMPK可以调节p53活性,而有趣的是,p53也可调节AMPK的活性。过表达p53的靶基因*sestrin1*和*sestrin2*可以激活AMPK而抑制mTORC1活性和细胞生长^[14]。

近来研究证明p27也是AMPK的底物,AMPK通过磷酸化p27 Thr198使之更稳定而提高其蛋白水平,而且p27的累积对于AMPK诱导自噬发生是必要的,p27缺失突变受到能量胁迫时则发生凋亡^[15],因此AMPK调节p27在能量胁迫时自噬和凋亡的选择中起重要作用。但是p27调节自噬发生的具体机制还需研究。

3.3 LKB1促进TGF- β 表达,抑制上皮细胞增殖

转化生长因子(transforming growth factor β , TGF- β)通路主要由TGF- β 配体、I型II型受体和smad蛋白介导。TGF- β 结合其受体并使之激活,激活的受体促进smad复合体形成和入核,从而调控特定基因的转录。目前认为TGF- β 通路可促进细胞增殖,也可抑制细胞增殖,而这主要依赖于所处细胞环境。在正常上皮细胞中,TGF- β 起抑制增殖作用。LKB1条件敲除的小鼠中,间充质细胞TGF- β 分泌减少,导致上皮细胞过度增生。PJS患者中发现也存在着TGF- β 的分泌下调^[16],提示LKB1调节TGF- β 通路异常可能是PJS发生原因之一。

3.4 LKB1抑制VEGF表达,抑制血管新生

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是控制血管新生的信号因子,其正常调控在胚胎发育和低氧应激中有重要意义。研究表明,LKB1可以调节VEGF的水平。LKB1敲除的老鼠胚胎期即死亡,并伴随血管发育异常和VEGF表达

量的明显上调,而且,过表达 LKB1 可下调 VEGF 的水平^[17]。由于血管生成是实体瘤生长所必须,上述调控关系说明了 LKB1 调节 VEGF 对抑制肿瘤生长的重要作用。然而 LKB1 调节 VEGF 的分子机理仍需进一步阐明。

3.5 LKB1 激活 JNK 途径诱导细胞凋亡

JNK(c-Jun N-terminal kinase)是 MAPK 家族成员,它的激活对于线粒体释放细胞色素 γ 和 caspase 凋亡通路的激活是必需的,而且, JNK 异常引起程序性死亡缺陷是肿瘤发生的前提条件。最近有研究表明,在果蝇中 LKB1 可以激活 JNK 途径而诱导发育过程中的细胞凋亡, LKB1 敲除的果蝇则表现出凋亡缺陷和中央神经系统的异常增生^[18]。

4 LKB1 抑制合成代谢, 促进分解代谢

激活型 AMPK 磷酸化多种物质代谢途径的关键酶,促进分解代谢,抑制合成代谢,重建细胞能量稳态。细胞能量下降时, AMPK 被 LKB1 激活后可磷酸化快速失活脂酸和胆固醇合成限速酶乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)和 HMG-辅酶 A 还原酶(HMG-CoA reductase, HMGCR)从而抑制脂类合成,降低能量消耗,同时快速调节酵解关键酶 6-磷酸果糖激酶(6-phosphofructo-2-kinase, PFK2)活性而促进糖酵解过程产生能量^[19]。研究证明, ACC 等酶类是一些肿瘤细胞生存所必需的,化学抑制其活性可抑制肺癌和前列腺癌移植瘤的生长^[20];类似的, PFK2 的同工型 PFKFB3 在某些肿瘤细胞中水平上调,且其抑制剂可以阻碍肺癌移植瘤的生长^[21]。上述现象提示,抑制脂类合成和调节糖酵解过程可能都是 LKB1 抑癌机制的一部分。

除通过酶活性修饰快速调节糖脂代谢外, LKB1 还在转录水平上调节糖脂代谢相关基因的表达。激活的 AMPK 和 AMPK 相关激酶盐诱导激酶 2 (salt-induced kinase 2, SIK2)可磷酸化抑制 CREB(cAMP response element binding protein)共激活子 CRTC2 (CREB regulated transcription coactivator 2)入核,从而抑制 CREB 对糖类和脂类合成基因的转录起始作用^[22]。LKB1 缺失突变中 CREB 持续激活,促进肿瘤生成。另外, mTORC1 依赖的转录因子 SREBP1^[23]的活性也受到 LKB1-AMPK 的调节。SREBP1 (sterol-regulatory element binding protein 1)可促进生脂基因的表达,其活性受固醇水平的调控,同时其核移位和

转录激活功能还依赖于 mTORC1。LKB1 抑制 mTORC1 而使 SREBP1 活性下调,在转录水平上抑制脂生成过程。肝敲除 LKB1 的小鼠伴有 SREBP1 靶基因的高表达和脂肪积累病变^[22]。

5 LKB1 维持细胞极性

细胞极性的维持可以抑制肿瘤细胞迁移,极性缺陷在肿瘤早期发生中也起作用^[24],基于 3D 培养的腺泡细胞的研究发现,维持极性有效抑制癌基因诱导的细胞增殖^[25]。因此,极性缺陷的细胞更容易发生癌化和迁移。在细胞极性维持和早期胚胎发育调节中 LKB1 起着重要作用。线虫 *Par-4*(LKB1 同源基因)和果蝇 *dLkb1* 的突变都可导致早期胚胎发育的极性缺陷。在哺乳动物细胞中, LKB1 激活可诱导单个上皮细胞的完全极化^[26]。LKB1 调节细胞极性主要依赖 MARK 和 Brsk/SAD 激酶以及 AMPK。MARK 激酶是线虫、果蝇和哺乳动物中保守的细胞极性调节激酶^[6], Brsk/SAD 激酶是脑中控制神经元极性形成的激酶^[7],二者均可磷酸化 MAP(microtubule-associated protein)的微管结合区域而改变微管稳定性,进而影响细胞极性。除代谢方面功能外,最近的研究表明, AMPK 也参与能量胁迫下细胞极性的调节。AMPK 激活可引起 MDCK 细胞紧密连接数目的增加和结肠癌细胞极性细胞所占比例,且 AMPK 的模拟磷酸化突变体可以挽救 LKB1 突变导致的极性缺陷^[27]。AMPK 调节细胞极性是通过直接磷酸化肌球蛋白轻链(myosin light chain, MLC)实现的^[27]。

除了 AMPK 及其相关激酶依赖的途径外,最近有研究表明 LKB1 对细胞极性和运动的调控还存在其他途径。比如, LKB1 可以通过激活 Mst4 激酶促进上皮细胞顶端膜刷状缘的形成, LKB1-STRAD-MO25 复合体的形成通过某种未知机制使 Mst4 从高尔基体移位到质膜上,磷酸化骨架连接蛋白 Ezrin 而诱导刷状缘形成^[28];而且,基因组学和蛋白组学研究发现,在 LKB1 缺失细胞中,原癌蛋白激酶 Src 活性升高,粘着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)表达增加,细胞迁移加快^[29];另有研究发现, LKB1 可直接磷酸化 PAK1(p21-activated kinase)Thr109 抑制其活性,从而抑制细胞的运动^[30]。

6 LKB1 相关小鼠动物模型

基因修饰的小鼠模型是 LKB1 抑癌机制研究的

重要手段。目前,已有多种LKB1基因修饰的小鼠模型被报道,这些研究在动物水平直接地证实了LKB1的抑癌作用。

Lkb1^{+/-}小鼠表型类似PJS患者,都出现胃肠道息肉^[31],而*Lkb1*^{+/-};*Trp53*^{+/-}小鼠的胃肠错构瘤生长加快且出现肝癌^[32],表明LKB1杂合与p53缺失在肿瘤发生中有协同促进作用。研究发现,在非小细胞型肺癌中常见LKB1与Kras的共同突变, Ji等^[33]利用*Kras*^{G12D};*Lkb1*^{lox/lox}小鼠证明,肺上皮细胞LKB1缺失也可协同Kras激活导致各种亚型非小细胞肺癌的发生和迁移,而Kras单独激活不会导致鳞状肺癌,也不会发生广泛迁移。以往认为PJS中的胃肠息肉来自上皮细胞的过度增殖,但也存在其他观点,因为胃肠道平滑肌特异敲除LKB1的小鼠(*Sm22a-Cre*;*Lkb1*^{+lox}和*Sm22a-Cre*;*Lkb1*^{lox/lox})也出现类似PJS患者的胃肠良性错构瘤^[16]。另外,来自其他组织LKB1特异敲除小鼠的证据,如前列腺上皮敲除的*Cyp11a1-Cre*;*Lkb1*^{lox/lox}以及子宫内膜上皮特异敲除的*Lkb1*^{+/-}和*Lkb1*^{lox/lox}小鼠模型^[34,35]等,均证明LKB1具有抑制肿瘤发生的作用。

7 展望

作为一个重要的蛋白激酶,LKB1参与的信号通路和对生命活动的调节作用被逐渐发现和解析,现有的研究也已经阐述了一些LKB1抑制肿瘤发生的机制,然而目前关于LKB1抑癌机制也还有许多未解决的问题,例如,LKB1激活的其他AMPK相关激酶是否也有调节细胞生长和代谢的作用?AMPK激活调节细胞代谢和细胞极性之间是否有相互影响?LKB1作为胞核蛋白是否有转录调节功能?因此,要彻底理清LKB1的抑癌机制,需要我们充分利用Microarray、RNAi、基因敲除动物等多种生物信息学和生化遗传学的有力手段,寻找更多LKB1的调节靶点;同时,结合*in vitro*和*in vivo*的研究成果以及临床样本分析,综合探究癌基因和抑癌基因之间拮抗或协同的相互作用^[29,33]关系。相信采用不断更新的研究技术和思路,对LKB1抑癌机制的研究一定会不断加深。

参考文献(References)

- Boudeau J, Baas AF, Deak M, Morrice NA, Kieloch A, Schutkowski M, *et al.* MO25a/b interact with STRADA/b enhancing their ability to bind, activate and localize LKB1 in the cytoplasm. *EMBO J* 2003; 22(19): 5102-14.
- Sebbagh M, Santoni MJ, Hall B, Borg JP, Schwartz MA. Regulation of LKB1/STRAD localization and function by E-Cadherin. *Curr Biol* 2009; 19(1): 37-42.
- Dorfman J, Macara IG. STRADa regulates LKB1 localization by blocking access to importin- α , and by association with Crml and exportin-7. *Mol Biol Cell* 2008; 19(4): 1614-26.
- Towler MC, Hardie DG. AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling. *Circ Res* 2007; 100(3): 328-41.
- Hawley SA, Pan DA, Mustard KJ, Ross L, Bain J, Edelman AM, *et al.* Calmodulin-dependent protein kinase kinase- β is an alternative upstream kinase for AMP-activated protein kinase. *Cell Metab* 2005; 2(1): 9-19.
- Cohen D, Brennwald PJ, Rodriguez-Boulan E, MÜsch A. Mammalian PAR-1 determines epithelial lumen polarity by organizing the microtubule cytoskeleton. *J Cell Biol* 2004; 164(5): 717-27.
- Kishi M, Pan YA, Crump JG, Sanes JR. Mammalian SAD kinases are required for neuronal polarization. *Science* 2005; 307(5711): 929-32.
- Guertin DA, Sabatini DM. Defining the role of mTOR in cancer. *Cancer Cell* 2007; 12(1): 9-22.
- Corradetti MN, Inoki K, Bardeesy N, DePinho RA, Guan KL. Regulation of the TSC pathway by LKB1: evidence of a molecular link between tuberous sclerosis complex and Peutz-Jeghers syndrome. *Genes Dev* 2004; 18(13): 1533-8.
- Huang J, Manning BD. The TSC1-TSC2 complex: a molecular switchboard controlling cell growth. *Biochem J* 2008; 412(2): 179-90.
- Gwinn DM, Shackelford DB, Egan DF, Mihaylova MM, Mery A, Vasquez DS, *et al.* AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint. *Mol Cell* 2008; 30(2): 214-26.
- Morton JP, Jamieson NB, Karim SA, Athineos D, Ridgway RA, Nixon C, *et al.* LKB1 haploinsufficiency cooperates with Kras to promote pancreatic cancer through suppression of p21-dependent growth arrest. *Gastroenterology* 2010; 139(2): 586-97.
- Jones RG, Plas DR, Kubek S, Buzzai M, Mu J, Xu Y, *et al.* AMP-activated protein kinase induces a p53-dependent metabolic checkpoint. *Mol Cell* 2005; 18(3): 283-93.
- Budanov AV, Karin M. p53 target genes sestrin1 and sestrin2 connect genotoxic stress and mTOR signaling. *Cell* 2008; 134(3): 451-60.
- Liang J, Shao SH, Xu ZX, Hennessy B, Ding Z, Larrea M, *et al.* The energy sensing LKB1-AMPK pathway regulates p27 (kip1) phosphorylation mediating the decision to enter autophagy or apoptosis. *Nat Cell Biol* 2007; 9(2): 218-24.
- Katajisto P, Vahtomeri K, Ekman N, Ventelä E, Ristimäki A, Bardeesy N, *et al.* LKB1 signaling in mesenchymal cells required for suppression of gastrointestinal polyposis. *Nat Genet* 2008; 40(4): 455-9.
- Zhuang ZG, Di GH, Shen ZZ, Ding J, Shao ZM. Enhanced expression of LKB1 in breast cancer cells attenuates angiogenesis, invasion, and metastatic potential. *Mol Cancer Res* 2006; 4(11): 843-9.
- Lee JH, Koh H, Kim M, Park J, Lee SY, Lee S, *et al.* JNK pathway mediates apoptotic cell death induced by tumor suppressor LKB1 in *Drosophila*. *Cell Death Differ* 2006; 13(7):

- 1110-22.
- 19 Almeida A, Moncada S, Bolanos JP. Nitric oxide switches on glycolysis through the AMP protein kinase and 6-phosphofructo-2-kinase pathway. *Nature Cell Biol* 2004; 6(1): 45-51.
 - 20 Beckers A, Organe S, Timmermans L, Scheys K, Peeters A, Brusselmans K, *et al.* Chemical inhibition of acetyl-CoA carboxylase induces growth arrest and cytotoxicity selectively in cancer cells. *Cancer Res* 2007; 67(17): 8180-7.
 - 21 Clem B, Telang S, Clem A, Yalcin A, Meier J, Simmons A, *et al.* Small-molecule inhibition of 6-phosphofructo-2-kinase activity suppresses glycolytic flux and tumor growth. *Mol Cancer Ther* 2008; 7(1): 110-20.
 - 22 Shaw RJ, Lamia KA, Vasquez D, Koo SH, Bardeesy N, Depinho RA, *et al.* The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. *Science* 2005; 310(5754): 1642-6.
 - 23 Porstmann T, Santos CR, Griffiths B, Cully M, Wu M, Leevers S, *et al.* SREBP activity is regulated by mTORC1 and contributes to Akt-dependent cell growth. *Cell Metab* 2008; 8(3): 224-36.
 - 24 Tanos B, Rodriguez-Boulan E. The epithelial polarity program: Machineries involved and their hijacking by cancer. *Oncogene* 2008; 27(55): 6939-57.
 - 25 Partanen JI, Nieminen AI, Mäkelä TP, Klefstrom J. Suppression of oncogenic properties of c-Myc by LKB1-controlled epithelial organization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(37): 14694-9.
 - 26 Baas AF, Kuipers J, van der Wel NN, Battle E, Koerten HK, Peters PJ, *et al.* Complete polarization of single intestinal epithelial cells upon activation of LKB1 by STRAD. *Cell* 2004; 116(3): 457-66.
 - 27 Lee JH, Koh H, Kim M, Kim Y, Lee SY, Karess RE, *et al.* Energy-dependent regulation of cell structure by AMP-activated protein kinase. *Nature* 2007; 447(7147): 1017-20.
 - 28 ten Klooster JP, Jansen M, Yuan J, Oorschot V, Begthel H, Di Giacomo V, *et al.* Mst4 and Ezrin induce brush borders downstream of the Lkb1/Strad/Mo25 polarization complex. *Dev Cell* 2009; 16(4): 551-62.
 - 29 Deguchi A, Miyoshi H, Kojima Y, Okawa K, Aoki M, Taketo MM, *et al.* LKB1 suppresses p21-activated kinase-1 (PAK1) by phosphorylation of Thr109 in the p21-binding domain. *J Biol Chem* 2010; 285(24):18283-90.
 - 30 Carretero J, Shimamura T, Rikova K, Jackson AL, Wilkerson MD, Borgman CL, *et al.* Integrative genomic and proteomic analyses identify targets for Lkb1-deficient metastatic lung tumors. *Cancer Cell* 2010; 17(6): 547-59.
 - 31 Bardeesy N, Sinha M, Hezel AF, Signoretti S, Hathaway NA, Sharpless NE, *et al.* Loss of the Lkb1 tumour suppressor provokes intestinal polyposis but resistance to transformation. *Nature* 2002; 419(6903): 162-7.
 - 32 Takeda H, Miyoshi H, Kojima Y, Oshima M, Taketo MM. Accelerated onsets of gastric hamartomas and hepatic adenomas/carcinomas in Lkb1^{+/-}p53^{-/-} compound mutant mice. *Oncogene* 2006; 25(12): 1816-20.
 - 33 Ji H, Ramsey MR, Hayes DN, Fan C, McNamara K, Kozlowski P, *et al.* LKB1 modulates lung cancer differentiation and metastasis. *Nature* 2007; 448(7155): 807-10.
 - 34 Pearson HB, McCarthy A, Collins CM, Ashworth A, Clarke AR. Lkb1 deficiency causes prostate neoplasia in the mouse. *Cancer Res* 2008; 68(7): 2223-32.
 - 35 Contreras CM, Gurumurthy S, Haynie JM, Shirley LJ, Akbay EA, Wingo SN, *et al.* Loss of Lkb1 provokes highly invasive endometrial adenocarcinomas. *Cancer Res* 2008; 68(3): 759-66.

Tumor Suppression Mechanisms of LKB1

Wen-Feng Feng, Wei Liu*

(Department of Biochemistry and Molecular Biology, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China)

Abstract Inactivating germline mutations in the human *LKB1* gene underlie the cancer disorder Peutz-Jeghers syndrome (PJS) featured by hamartomatous polyps and elevated risks for cancers. Somatic mutations of *LKB1* are also frequently found in many malignancies such as lung, colon and breast cancers, so *LKB1* is commonly accepted as a tumor suppressor gene. The product of *LKB1* gene, LKB1, is a serine-threonine protein kinase that is involved in multiple physiological and pathological processes. Although the exact anti-tumor mechanisms of LKB1 remain to be further elucidated, current evidences indicate that regulating cell growth and proliferation, orchestrating energy metabolism and maintaining cell polarity by LKB1 contribute to its tumor suppressor role. We summarize the progress of researches as to how LKB1 inhibits tumorigenesis.

Key words LKB1; tumor suppressor; cell growth and metabolism

Received: September 21, 2010 Accepted: November 8, 2010

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30771090, No.30971429)

*Corresponding author. Tel/Fax: 86-571-88208357, E-mail: liuweifeng@zju.edu.cn