

MKP-1 对肿瘤耐药性的研究进展

海燕,唐修文 综述

(浙江大学医学院生物化学与遗传学系,浙江 杭州 310058)

[摘要] 肿瘤细胞对化疗药物的耐药性已成为肿瘤化疗的主要障碍,探索耐药性的产生机制,逆转肿瘤细胞的耐药性,是提高肿瘤化疗效果的关键。研究发现,丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶-1 (mitogen-activated protein kinase phosphatase-1, MKP-1)与多种肿瘤细胞的耐药性密切相关。MKP-1作为MAPKs的负调节子,对肿瘤耐药性的影响大多是通过MAPK信号通路介导的;同时,其又被MAPK家族成员ERK和p38反向调控。因此,研究MKP-1影响肿瘤耐药性的机制,探讨MKP-1与其他肿瘤耐药性相关信号通路的相互联系是将来肿瘤耐药性研究方向之一。

[关键词] 丝裂原活化蛋白激酶/代谢;丝裂原活化蛋白激酶类/代谢;抗药性,肿瘤

[中图分类号] R 34 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2012)01-0111-06

Research progress on MKP-1 in tumor drug resistance

HAI Yan, TANG Xiu-wen (Department of Biochemistry and Genetics, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058 China)

[Abstract] The main obstacle for chemotherapy is tumor drug resistance. Studying the mechanisms of drug resistance and reversing drug resistance is the key to improve the effectiveness of chemotherapy. It has been reported that MKP-1 plays an important role in tumor drug resistance. MKP-1, as a negative regulator of MAPKs, is involved in the MAPKs mediated drug resistance and is regulated by ERK and p38 signaling pathways. However, the relationship between MKP-1 and other drug resistance-related signaling pathways is not clear and requires further investigation.

[Key words] Mitogen-activated protein kinase 1/metabolism; Mitogen-activated protein kinases/metabolism; Drug resistance, neoplasm

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2012,41(1):111-116.]

肿瘤细胞对化疗药物的耐药性已成为肿瘤化疗的主要障碍,探索耐药性的产生机制,逆转肿瘤细胞的耐药性,是提高肿瘤化疗效果的关键。研究发现,丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶-1 (mitogen-activated protein kinase phosphatase-1, MKP-1)的表达在多种肿瘤细胞中都发生了改变,其在肿瘤的发生、生长以及预后中具有重要作用^[1],同时其又与一些化疗药物的耐药性密

切相关^[2-3]。本综述着重介绍MKP-1在肿瘤耐

收稿日期:2011-01-10 修回日期:2011-09-21

基金项目:国家自然科学基金(30973555,31170743)。

作者简介:海燕(1985-),女,硕士生,从事生物化学与分子生物学的研究。

通讯作者:唐修文(1965-),男,博士,教授,博士生导师,主要从事细胞信号转导/分子药理的研究;E-mail:xiuwentang@zju.edu.cn

药性方面的作用。

1 MKP-1 的表达和调控

MKP-1 是丝裂原活化蛋白激酶磷酸酶 (mitogen-activated protein kinase phosphatase, MKP) 家族的主要成员^[1]。MKPs 是双特异性磷酸酶 (dual specificity phosphatases, DUSPs), 其可以特异识别丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 家族成员的 TXY 氨基酸基序, 使磷酸化的苏氨酸和酪氨酸去磷酸化, 进而使 MAPK 信号通路失活, 是 MAPKs 内源性的负调节子^[2]。MKP-1 可以使 MAPK 家族的 3 个成员 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N terminal kinases, JNK)、p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPKs) 和细胞外信号调节蛋白激酶 (extracellular signal-regulated protein kinases, ERK) 都失去活性^[1], 但是, 它对 JNK 和 p38 的亲和力较 ERK 更高^[2]。研究表明, 激活 MAPKs 因子 (如环境压力和生长因子) 可以激活 MKP-1, 在转录水平上调 MKP-1 的表达^[2-3]。MKP-1 基因含有与 p53 结合的区域, p53 在氧化应激反应中可诱导 MKP-1 的表达^[2]; 研究还发现, 在氧化应激等刺激下, p38 也可诱导 MKP-1 的表达^[4]。

2 MKP-1 与肿瘤耐药性的关系

JNK、p38 和 ERK 对细胞增殖和细胞凋亡都具有重要作用, 所以 MKP-1 既参与细胞周期的调节, 又参与细胞凋亡的调控。越来越多的证据表明, MKP-1 的表达与多种肿瘤细胞的耐药性密切相关, 包括肺癌、卵巢癌、乳腺癌、前列腺癌、骨肉瘤、肝门胆管癌、胶质瘤和急性淋巴系统白血病等^[2,5-13], 过量表达 MKP-1 会增加肿瘤细胞的化疗耐药性^[6]; MKP-1 活性的降低可以增加肿瘤的化疗敏感性^[2], 与正常小鼠成纤维细胞 (MKP-1^{+/+} MEF) 相比, MKP-1 缺失的小鼠成纤维细胞 (MKP-1^{-/-} MEF) 对顺铂、依托泊苷、茴香毒素和 H₂O₂ 诱导的细胞死亡更为敏感^[5,6,8]。Marc 等建立了稳定过表达 MKP-1 的人类前 B 细胞急性淋巴系统白血病细胞 697, 发现过表达 MKP-1 可引起 DNA 复制抑制剂羟基脲 (HU) 的耐药性; 通过 MKP-1 siRNA

降低 MKP-1 的表达, 细胞对曲安奈德 (TA) 的敏感性显著增加^[9]。Ro-31-8220 和雷公藤甲素都可以降低 MKP-1 的表达, Ro-31-8220 和雷公藤甲素与顺铂联用可以增强细胞对顺铂的敏感性^[7,13]。MKP-1 低表达时, NF- κ B 或 PI3K 的抑制剂可以有效地增强细胞对顺铂的敏感性, 这表明联合抑制 MKP-1 以及 NF- κ B 或 PI3K 可以作为改善顺铂治疗效果的潜在策略^[14]。

MKP-1 引起的肿瘤耐药性主要包括以下两方面: ①某些肿瘤细胞本身 MKP-1 就过量表达 (例如肺癌、卵巢癌、乳腺癌和骨肉瘤等^[6-7,10-13]), 在 MKP-1 的去磷酸化作用下 MAPK 信号通路的活性降低, 其诱导细胞凋亡的能力减弱, 因此肿瘤细胞自身对抗肿瘤药物的耐受性增强。通过 MKP-1 siRNA 或相关抑制剂降低 MKP-1 的表达, 可以增强肿瘤细胞对抗肿瘤药物的敏感性。②抗肿瘤药物在一些肿瘤中可以诱导 MKP-1 的表达, 抑制 MAPK 信号通路以及其诱导的细胞凋亡, 进而引起对该抗肿瘤药物的耐药性, 例如顺铂可以诱导肺癌和卵巢癌中 MKP-1 的表达^[6-7,10], H₂O₂ 和蛋白酶体抑制剂可以诱导乳腺癌中 MKP-1 的表达^[5,15], PI3K 抑制剂可以诱导肝门胆管癌中 MKP-1 的表达^[16] 等。而临床上大多抗肿瘤药物都是通过 JNK 和 p38 信号通路介导的凋亡来实现其作用的^[1], 这进一步证实了 MKP-1 的表达对于肿瘤细胞化疗耐药性的产生具有重要作用。

目前针对 MKP-1 诱导肿瘤耐药性机制方面的研究比较少, 而且主要集中在 MKP-1 与 MAPK 信号通路方面, 其大致可以归纳为两个方面: ①研究哪些途径可以受 MKP-1 调控, 进而介导肿瘤耐药性, 可以称之为 MKP-1 诱导肿瘤耐药性的介导子; ②研究哪些途径可以直接调控 MKP-1, 诱导肿瘤耐药性, 可以称之为 MKP-1 诱导肿瘤耐药性的调节子。

2.1 介导 MKP-1 诱导肿瘤耐药性的几种途径

MKP-1 对于 MAPK 信号通路具有负调控作用, 而 MAPK 信号通路在调控肿瘤细胞凋亡中极为重要^[3], MAPK 信号通路的 3 个家族成员 JNK、p38 和 ERK 很有可能是 MKP-1 诱导肿瘤耐药性的介导子。

2.1.1 MKP-1 对肿瘤耐药性的诱导可以通过活化的 JNK 介导 研究发现, MKP-1 对肿瘤耐药性的影响与 JNK 的活性相关。而 JNK 作为 MAPK 家族成员, 可以参与细胞凋亡和细胞增殖, 其介导肿瘤细胞凋亡的机制主要是通过磷酸化 Bcl-2 和 Bcl-xl, 促进线粒体释放细胞色素 C, 进而激活 Caspase 级联反应, 导致细胞凋亡^[3]。顺铂的抗肿瘤作用主要是通过激活 JNK 引起的细胞凋亡实现的^[17], 但在肺癌细胞中, 顺铂可以诱导 MKP-1 的表达, 通过对 JNK 的去磷酸化作用, 使得 JNK 介导的细胞凋亡大大减少, 进而对顺铂的耐受性增强。经顺铂处理后, 与 MKP-1^{+/+} MEF 细胞相比, MKP-1^{-/-} MEF 细胞中 JNK 和 JNK 下游底物 c-Jun 的活性更高, 同时细胞的凋亡也显著增加, 而 p38 下游底物 CREB 的活性以及 ERK 的活性都没有明显差异; 进一步通过使用 JNK/ERK 和 p38 的抑制剂 SP600125、U0126 和 SB203580 与顺铂联用, 发现 JNK 的抑制剂 SP600125 可以保护 MKP-1^{-/-} MEF 细胞免受顺铂诱导的细胞死亡, 而 p38 和 ERK 的抑制剂没有此作用^[6], 可以证明在 MKP-1 引起的顺铂耐药性中 JNK 起了重要的介导子作用。

针对乳腺癌的研究中也发现了类似的机制。在很大比例的乳腺癌中, MKP-1 均过量表达, 而且恶性样本与正常样本相比, MKP-1 的表达增加 5 倍, JNK 的活性相应的降低了 30%^[11]。过表达 MKP-1 后, JNK 和 Caspase 的活性降低, DNA 的片段化减少, 同时细胞对烷化剂氮芥, 蒽环类药物阿霉素, 微管抑制剂紫杉醇的耐受能力显著增强^[12]; 通过 MKP-1 siRNA 降低 MKP-1 的表达水平, 可以增强细胞对氮芥和蛋白酶体抑制剂的敏感性^[5,17]; 而抑制 JNK 的活性也可以增强细胞对化疗药物的耐受能力^[12]; 烷化剂和蒽环类药物阿霉素的联用可以大大提高烷化剂的临床化疗效果, 这是由于蒽环类药物可以以 MKP-1 为靶点, 降低 MKP-1 的表达^[12]。

在前列腺癌和骨肉瘤中, 过表达 MKP-1 增强了细胞对化疗药物的耐受力, JNK 也起了介导子的作用^[13,18-19]。

2.1.2 MKP-1 对肿瘤耐药性的诱导可以通过

活化的 p38 介导 在少数肿瘤细胞中, MKP-1 对肿瘤耐药性的影响与 p38 的活性相关。在肿瘤细胞中, 活化的 p38 可以增强 c-Myc 的表达, 参与 Fas/FasI 介导的凋亡, 还可以增强 TNF- α 的表达, 通过 Caspase 家族诱导肿瘤细胞凋亡, 因此 p38 可以作为肿瘤抑制子^[3]。肝内胆管癌细胞 KKU-100 经 PI3K 抑制剂处理, 将诱导 MKP-1 表达, 并通过负调控 p38 的磷酸化, 增强细胞对 PI3K 抑制剂的耐受性, 而与 JNK 的激活无关。使用 MKP-1 siRNA 抑制 MKP-1 的表达, 再用 PI3K 抑制剂处理细胞, 诱导细胞凋亡的能力有所增强^[16]。

2.1.3 MKP-1 对肿瘤耐药性的诱导可以通过活化的 ERK 介导 在某些特定肿瘤中, MKP-1 对肿瘤耐药性的影响也可以通过 ERK 的激活实现。ERK 下游基因包括 ETS-1、c-Jun 和 c-Myc。在许多恶性肿瘤中, ERK 高度激活, 对肿瘤生长具有重要作用^[3]。同时, ERK 也可以通过 c-Myc 诱导肿瘤的凋亡。ETS-1 与 DNA 结合, 随后上调 p21 和 BID/BAX 基因的转录, 促进细胞凋亡^[3]。胶质瘤细胞 C6 经依托泊苷处理后, MKP-1 的表达降低, 引起 ERK1/2 活性的持续增强, 进而引起细胞凋亡, 增强细胞对依托泊苷的敏感性^[20]。C6 细胞转染 MKP-1 siRNA 进一步降低 MKP-1 的表达, 再用依托泊苷处理, 发现与对照相比, MKP-1 降表达后 ERK1/2 的活性显著增强, 而且依托泊苷诱导的细胞凋亡也增加^[20]。

2.1.4 MKP-1 对肿瘤耐药性的诱导可以通过多个活化的 MAPKs 介导 MKP-1 对某些肿瘤耐药性的影响是通过多个 MAPKs 的激活实现的。与 MKP-1^{+/+} MEF 细胞相比, MKP-1^{-/-} MEF 细胞中 JNK 和 p38 活性更高, 对茴香毒素的敏感性较强^[8]。在 MCF-7 乳腺癌细胞中, H₂O₂ 可诱导 MKP-1, 并且与 JNK 和 p38 的失活相关; 过表达 MKP-1 可以增加细胞对 H₂O₂ 诱导细胞死亡的耐受性; MKP-1 siRNA 下调 MKP-1 可以增加 JNK 和 p38 的磷酸化, 而随后 H₂O₂ 诱导的细胞死亡也增加^[15]。糖皮质激素受体的激活可以引起 MKP-1 mRNA 水平的增加和 MKP-1 蛋白的持续表达, 进而降低 JNK 和 ERK 的活性, 引起乳腺癌细胞对紫杉醇的耐药

性^[21]。

总而言之, MKP-1 诱导的肿瘤耐药性与 MAPK 家族成员的失活密切相关, 在大多数肿瘤中都是与 JNK 的介导相关的, 包括肺癌、乳腺癌、前列腺癌和骨肉瘤等。

2.2 调控 MKP-1 诱导肿瘤耐药性的几种途径

近期的研究成果表明: 在 MKP-1 诱导的肿瘤耐药性中, p38 和 ERK 可以反向调控 MKP-1, 而 PKC 可以降低 MKP-1 的表达。p38 抑制剂 SD-282 可以减少 MKP-1 的表达水平, 同时增强乳腺癌细胞对氮芥和蛋白酶体抑制剂的敏感性^[5,12,22]; 此外, 乳腺癌细胞自身 MKP-1 高表达, 而烷化剂和蛋白酶体抑制剂可以通过激活 p38 进一步诱导 MKP-1 的表达^[12]。因此, 在乳腺癌细胞中 p38 可以反向调控 MKP-1 的表达, 进而引起肿瘤耐药性的产生。

在肺癌细胞中, 顺铂可以通过 ERK 的反向调控诱导 MKP-1 的表达, 进而引起顺铂的耐受性^[6]。分别使用 ERK 和 p38 的抑制剂 U0126 和 SB203580 与顺铂联合处理 H460 细胞, 发现 U0126 可以完全消除顺铂对 MKP-1 的诱导作用, 而 SB203580 的作用不明显^[6], 这表明 ERK 对 MKP-1 具有反向调控作用。ERK2 介导的 MKP-1 高表达是卵巢癌细胞对顺铂耐药的关键^[10]。在卵巢癌细胞中, 顺铂可以通过 ERK2 诱导 MKP-1 的表达以及 MKP-1 的磷酸化, 而 ERK2 的下调可以降低顺铂对 MKP-1 的磷酸化作用^[6,10]; 过量表达的 MKP-1 可以保护人卵巢癌细胞免受顺铂的诱导^[10]; 通过 MEK1/2 抑制剂 U0126 抑制 ERK2 活性或 siRNA 降低 ERK2 的表达, 与降低 MKP-1 表达的作用一致, 都可以增加顺铂诱导的细胞死亡^[10], 这说明 ERK-MKP-1 在卵巢癌对顺铂耐药性的产生中具有重要意义。

胶质瘤细胞 C6 经依托泊苷处理后, 会引起 PKC δ 特定位点 64 和 187 酪氨酸残基上发生磷酸化, 进而通过泛素化降解下调 MKP-1 的表达, 持续增强 ERK1/2 的活性, 引起细胞凋亡, 增强细胞对依托泊苷的敏感性^[20]。而抑制 PKC δ 特定位点的磷酸化, MKP-1 的表达增加, 依托泊苷诱导的 ERK1/2 活性明显降低, 细胞对依托泊苷的耐受性增强^[20]。这说明 PKC 特

异位点的磷酸化对于 MKP-1 的调控在一定程度上可以降低肿瘤细胞的耐药性。

综上, MKP-1 对于肿瘤耐药性具有一定作用, MKP-1 的过量表达是产生耐药的主要原因。在逆转肿瘤耐药性的过程中, 通过以 MKP-1 为靶点的抑制剂与抗肿瘤药物联合使用, 可以提高化疗效果。针对目前的研究成果, 可以推测出 MKP-1 影响肿瘤耐药的作用机制: 在某些肿瘤细胞中, MKP-1 本身表达量高, 其调控的 MAPK 家族成员 JNK、p38 和 ERK 的活性降低(其中, MKP-1 对 JNK 和 p38 的亲合力更高), 肿瘤细胞凋亡受到抑制, 因此对抗肿瘤药物耐药性增强。目前用于临床的一些抗肿瘤药物可以直接或间接通过 p38 和 ERK 反向调控诱导肿瘤细胞中 MKP-1 的表达, 使得细胞中活化的 JNK、p38 和 ERK 去除磷酸化, 失去活性。因此诱导细胞凋亡的能力减弱, 进而对该抗肿瘤药物产生耐药性。

目前针对 MKP-1 引起的肿瘤耐药性机制方面的深入研究较少, 仅有的机制研究也主要集中在 MKP-1 与其调控的 MAPK 信号通路和一些激酶方面, 而对于 MAPK 调控的下游底物和其他与肿瘤凋亡相关通路的研究比较少, 例如下游底物 ETS、c-Jun、c-Myc 和与肿瘤凋亡相关的 Bcl-2、Bcl-xl、BAX、BAD 和 Fas/Fasl 等。因此, 在对 MKP-1 与肿瘤耐药性作用机制的进一步研究中, 一方面探讨 MKP-1 与 MAPK 调控的细胞凋亡相关信号通路之间的关系以及具体的调控机制, 进而有针对性的逆转肿瘤耐药性; 另一方面还可以探讨 MKP-1 与其他肿瘤耐药性相关通路之间的相互关系, 例如与药物外排相关, 进而降低抗肿瘤药物化疗效果的 ABC 蛋白转运超家族(ATP-binding cassette transporters)^[23-24], 对铂类药物摄取具有重要意义的铜离子转运蛋白-2(Copper transporter 2, CTR-2)^[25-26], 与氧化应激和耐药蛋白相关的 Nrf2/ARE 信号通路^[27-29]等。通过比较和研究这些通路对肿瘤耐药产生的机制, 采用多靶点、多途径的抗肿瘤策略, 将为癌症的临床治疗提供一条新途径。

References:

- [1] WU G S. Role of mitogen-activated protein kinase

- phosphatases(MKPs) in cancer [J]. **Cancer and Metastasis Reviews**,2007,26(3-4),579-585.
- [2] HAAGENSON K K, WU G S. The role of MAP kinases and MAP kinase phosphatase-1 in resistance to breast cancer treatment [J]. **Cancer Metastasis Rev**,2010,29:143-149.
- [3] KEYSE S M. Dual-specificity MAP kinase phosphatases (MKPs) and cancer [J]. **Cancer Metastasis Rev**,2008,27:253-261.
- [4] HUTTER D, CHEN P, BARNES J, et al. Catalytic activation of mitogen-activated protein (MAP) kinase phosphatase-1 by binding to p38 MAP kinase: critical role of the p38 C-terminal domain in its negative regulation [J]. **Biochem J**,2000,352(1):155-163.
- [5] SHI Y Y, SMALL G W, ORLOWSKI R Z. Proteasome inhibitors induce a p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK)-dependent anti-apoptotic program involving MAPK phosphatase-1 and Akt in models of breast cancer [J]. **Breast Cancer Res Treat**,2006,100(1):33-47.
- [6] WANG Z, XU J, ZHOU J Y, et al. Mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 is required for cisplatin resistance [J]. **Cancer Research**,2006,66(17):8870-8877.
- [7] CHATTOPADHYAY S, MACHADO-PINILLA R, MANGUAN-GARCIA C, et al. MKP1/CL100 controls tumor growth and sensitivity to cisplatin in non-small-cell lung cancer [J]. **Oncogene**,2006,25:3335-3345.
- [8] WU J J, BENNETT A M. Essential role for MAP kinase phosphatase-1 in stress-responsive MAP kinase and cell survival signaling [J]. **J Biol Chem**,2005,280:16461-16466.
- [9] ABRAMS M T, ROBERTSON N M, LITWACK G, et al. Evaluation of glucocorticoid sensitivity in 697 pre-B acute lymphoblastic leukemia cells after overexpression or silencing of MAP kinase phosphatase-1 [J]. **J Cancer Res Clin Oncol**,2005,131:347-354.
- [10] WANG J, ZHOU J Y, WU G S. ERK-dependent MKP-1-mediated cisplatin resistance in human ovarian cancer cells [J]. **Cancer Research**,2007,67(24):11933-11941.
- [11] WANG H Y, CHENG Z, MALBON C C. Overexpression of mitogen-activated protein kinase phosphatases MKP1, MKP2 in human breast cancer [J]. **Cancer Letters**,2003,191(2):229-237.
- [12] SMALL G W, SHI Y Y, HIGGINS L S, et al. Mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 is a mediator of breast cancer chemoresistance [J]. **Cancer Research**,2007,67(9):4459-4466.
- [13] WANG J, ZHOU J Y, WU G S, et al. High level of mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 expression is associated with cisplatin resistance in osteosarcoma [J]. **Pediatr Blood Cancer**,2008,51:754-759.
- [14] CORTES-SEMPERE M, CHATTOPADHYAY S, ROVIRA A, et al. MKP1 repression is required for the chemosensitizing effects of NF- κ B and PI3K inhibitors to cisplatin in non-small cell lung cancer [J]. **Cancer Letters**,2009,286:206-216.
- [15] ZHOU J Y, LIU Y S, WU G S. The role of mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 in oxidative damage-induced cell death [J]. **Cancer Res**,2006,66(9):4888-4894.
- [16] LEELAWAT K, UDOMCHAIPRASERTKUL W, NARONG S, et al. Induction of MKP-1 prevents the cytotoxic effects of PI3K inhibition in hilar cholangiocarcinoma cells [J]. **J Cancer Res Clin Oncol**,2010,136(10):1537-1544.
- [17] WANG D, LIPPARD S J. Cellular processing of platinum anticancer drugs [J]. **Nat Rev Drug Discov**,2005,4:307-320.
- [18] MAGI-GALLUAAI C, MISHRA R, FIORENTINO M, et al. Mitogen-activated protein kinase phosphatase 1 is overexpressed in prostate cancers and is inversely related to apoptosis [J]. **Lab Invest**,1997,76(1):37-51.
- [19] SRIKANTH S, FRANKLIN C C, DUKE R C, et al. Human DU145 prostate cancer cells overexpressing mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 are resistant to Fas ligand-induced mitochondrial perturbations and cellular apoptosis [J]. **Mol Cell Biochem**,1999,199:169-178.
- [20] LOMONACO S L, KAHANA S, BLASS M, et al. Phosphorylation of protein kinase Cdelta on distinct tyrosine residues induces sustained activation of Erk1/2 via down-regulation of MKP-1: role in the apoptotic effect of etoposide [J]. **J Biol Chem**,2008,283:17731-17739.

- [21] WU W, PEW T, ZOU M, et al. Glucocorticoid receptor-induced MAPK phosphatase-1 (MPK-1) expression inhibits paclitaxel-associated MAPK activation and contributes to breast cancer cell survival [J]. **J Biol Chem**, 2005, 280(6):4117-4124.
- [22] SMALL G W, SHI Y Y, EDMUND N A, et al. Evidence that mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 induction by proteasome inhibitors plays an antiapoptotic role [J]. **Molecular Pharmacology**, 2004, 66(6):1478-1490.
- [23] TIWARI A K, SODANI K, DAI C L, et al. Revisiting the ABCs of multidrug resistance in cancer chemotherapy [J]. **Curr Pharm Biotechnol**, 2010 [Epub ahead of print].
- [24] CHEN T. Overcoming drug resistance by regulating nuclear receptors [J]. **Adv Drug Deliv Rev**, 2010, 62(13):1257-1264.
- [25] BLAIR B G, LARSON C A, ADAMS P L, et al. Copper transporter 2 regulates endocytosis and controls tumor growth and sensitivity to cisplatin *in vivo* [J]. **Mol Pharmacol**, 2011, 79(1):157-166.
- [26] BLAIR B G, LARSON C A, SAFAEI R, et al. Copper transporter 2 regulates the cellular accumulation and cytotoxicity of cisplatin and carboplatin [J]. **Clin Cancer Res**, 2009, 15(13):4312-4321.
- [27] SINGH A, WU H, ZHANG P, et al. Expression of ABCG2 (BCRP) is regulated by Nrf2 in cancer cells that confers side population and chemoresistance phenotype [J]. **Mol Cancer Ther**, 2010, 9(8):2365-2376.
- [28] LIU Q, ZANG H, SMEESTER L, et al. The NRF2-mediated oxidative stress response pathway is associated with tumor cell resistance to arsenic trioxide across the NCI-60 panel [J]. **BMC Med Genomics**, 2010, 3:37.
- [29] XIN A, TANG X W (辛爱, 唐修文). The role of Nrf2-ARE signal pathway in tumorigenesis and drug resistance [J]. **Chinese Journal of Cell biology (细胞生物学杂志)**, 2009, 31(3):319-324. (in Chinese)

[责任编辑 黄晓花]

浙江大学龚晓南教授当选中国工程院院士

12月13日中午,浙江大学党委书记金德水、校长杨卫和副校长张土乔等专程来到紫金港校区安中建工大楼,将祝贺花篮送到新科院士——土木工程学系龚晓南教授手中。

金德水对龚晓南说,你当选为院士,表明你的学术水平和科研成就得到了你所在领域的认可,为学科、学校赢得了荣誉,这既是你个人的光荣,更是学校的光荣,我们为你而高兴。你当选为院士后,为所在学科树立了标杆,期待你带领学科取得更大的发展,带动学校的科研工作得到进一步提升,为学校做更大的贡献。

杨卫说,龚教授能够当选,是长期努力的结果。非常难能可贵的是,龚教授所做的几项工作都非常扎实,无不吸引了学界的关注,被引用次数超过一万次。龚教授的工作是循序渐进地开展,已得到了本校和学界的积极支持。

龚晓南对学校和同事们的关心和支持表示感谢。他说,今年是我学习土木工程的第50年,我很荣幸能考上浙大的岩土工程的研究生,从此有了一个好的开端,一个好的舞台。学术不是哪一天随时创新就做出来的,是不断地积累发展起来的。我在复合地基方面的工作做了20多年,现在得到大家的承认,也得益于所里很多老教授们先前做了很多的工作,我非常感谢他们。

龚晓南说,岩土工程一定要结合当前工程中出现的问题,踏踏实实地去解决问题。我从上清华大学读书到在浙大读书、做教师,一直都是非常认真的在做实在的工作,我会按照自己的思路努力去促进这些问题的解决,继续在岩土工程这个领域做贡献,一如既往地为国家、为民族好好工作。