

HIPK3在肿瘤学中的研究进展

孙泽辉

内蒙古医科大学第一临床医学院, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2024年7月1日; 录用日期: 2024年7月26日; 发布日期: 2024年8月1日

摘要

在癌症治疗和研究领域, 激酶起着至关重要的作用。HIPK3广泛存在于人类和哺乳动物组织中。其参与的磷酸化调节、miRNA调控等是真核细胞凋亡、增殖、分化调节的重要一环, 与多种疾病的发生、发展甚至肿瘤的耐药性亦存在着密切联系。本文拟对HIPK3的概念及其研究概况进行阐述, 重点对其在肿瘤疾病的进展中发挥的生物学功能做一综述。

关键词

蛋白激酶, 磷酸化调节, miRNA调控, 肿瘤疾病

Research Progress of HIPK3 in Oncology

Zehui Sun

The First School of Clinical Medicine, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Jul. 1st, 2024; accepted: Jul. 26th, 2024; published: Aug. 1st, 2024

Abstract

In the field of cancer treatment and research, kinases play a crucial role. HIPK3 is widely found in human and mammalian tissues. Phosphorylation regulation and miRNA regulation are an important part of eukaryotic cell apoptosis, proliferation and differentiation regulation, and are closely related to the occurrence and development of many diseases and even drug resistance of tumors. In this paper, the concept and research status of HIPK3 are described, and the biological functions of HIPK3 in the progression of tumor diseases are reviewed.

Keywords

Protein Kinase, Phosphorylation Regulation, miRNA Regulate, Neoplastic Disease

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 简介

癌症种类繁多，其不受控制的细胞生长和扩散，严重威胁着人类的健康安全。根据美国癌症协会报道，2022 年全球约有 2000 万例新诊断癌症病例，970 万人死于癌症。到 2050 年，仅根据预计的人口增长，癌症病例数预计将增加到 3500 万。每 10 万人/年的总癌症发病率和死亡率为男性 213 例，死亡 110 例，女性 186 例，死亡 77 例。癌症已经成为全世界第二大死亡原因，也是 112 个国家过早死亡(70 岁以前)的主要原因。因此，对于癌症相关的探索研究从未有过停歇。

同源结构域相互作用蛋白激酶(HIPK)家族是近年来持续研究的热门，它包括四种核丝氨酸 - 苏氨酸激酶(HIPK1、HIPK2、HIPK3 和 HIPK4)，它们与酵母蛋白 YAK1 和双特异性酪氨酸磷酸化调节激酶(DYRK)有关[1] [2]。一些研究发现，HIPKs 的表达主要位于细胞核内，并增强了自然杀伤(NK)蛋白家族的抑制活性[3]。Kim 等人的研究发现 HIPKs 参与多种细胞过程，并通过介导几种重要蛋白质分子的磷酸化发挥作用。它们代表了一个高度保守的激酶家族，并参与细胞过程，包括细胞凋亡、增殖和分化的调节[4]。此外，据报道，这些激酶参与调节细胞对 DNA 损伤的反应 HIPK 家族不仅调控细胞核内的其他蛋白，还调控细胞质和细胞膜内的蛋白，并通过影响相应蛋白的磷酸化参与细胞增殖、分化、凋亡等生物学过程[5] [6]。

HIPK3 作为同源结构域相互作用蛋白激酶大家族中的一员，也受到了格外的关注和研究。在近些年研究中发现，HIPK3 是多种 miR-RNA 的靶标，密切参与癌症细胞的分化、增殖迁移和凋亡，更有发现 HIPK3 同部分肿瘤耐药性的形成也有一定关系。

2. HIPK3 分子结构

1998 年，Kim 等人[4]首次报道了 HIPK3，HIPK3mRNA 广泛存在于人类和哺乳动物组织中。Northern blot 分析显示，HIPK3 以约 7.5 kb 的 tRNA 表达，而在人类中，HIPK3 在 7 号染色体上还包含一个额外的 4.4 kb 转录本。Young 等[7]用绿色荧光蛋白(GFP)标记 HIPK3 蛋白，并在活细胞中观察。GFP 斑点为首先在细胞核中观察到，后来在细胞质中观察到，表明 HIPK3 蛋白首先作为核蛋白激酶存在于细胞核中。HIPK 蛋白家族在细胞凋亡过程中被高度磷酸化，而纯化后的 HIPK3 可以磷酸化 NK 结构域同源转录因子，表明其家族是一组同源的结构域转化磷酸化激酶。由于 NK 细胞是 Fas 介导细胞凋亡的主要参与细胞之一，HIPK3 是 Fas 介导细胞凋亡的重要因子，是一种肿瘤抑制基因。Veronique 等[8]克隆了小鼠与人的 HIPK3 全长同源性，发现 90%的氨基酸序列相同。一项基因研究发现，一个完整的 HIPK3 蛋白分子由一个-NH2 末端激酶结构域和一个保守的 PEST 序列组成，其 cooh 末端可能与 FAS 上的 FADD 结构域重合。HIPK3 结构详见图 1。

3. HIPK3 表达的调控机制

3.1. 磷酸化作用

真核生物蛋白激酶通过将 ATP 上的磷酸转移到蛋白质底物如丝氨酸、苏氨酸或酪氨酸上，而被磷酸化的蛋白质则会改变其特性，包括酶活性、半衰期、定位和伴侣结合[9]。通常因此影响蛋白质的构象状态，并因此影响下游信号事件。

Fas (APO-1/CD95)是 TNFR 家族的一员，与 Fas 配体(FasL)交联可诱导细胞凋亡[10]。Fas-FasL 系统

在免疫系统具有重要作用。瑞士洛桑大学生物化学研究所发现 HIPK3 与 Fas 受体相互作用, 并通过磷酸化 FADD (双分子 Fas 相关死亡结构域) 促进 HIPK3-FADD-Fas 的相互作用, 从而诱导死亡信号复合物中相邻的 caspase-8 分子通过蛋白水解相互激活, 并通过随后的下游效应 caspase (caspase-3、-6 和-7) 的切割启动细胞凋亡[11]。

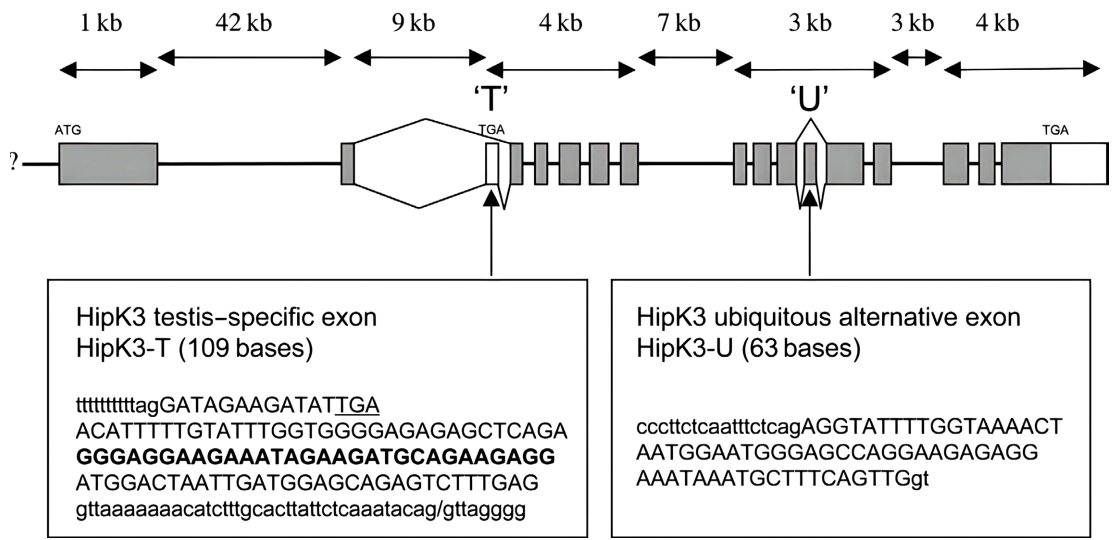


Figure 1. Structure of the HIPK3 gene
图 1. HIPK3 的基因结构

3.2. miRNA 依赖性调控

MiRNAs 是约 19~25 个核苷酸的非编码单链 RNA, 在转录后水平负调控基因表达[12]。miRNA 5'端 2-7'位置的核苷酸构成了所谓的“种子序列”, 它对于与目标 mRNA 的 3'非翻译区(UTR)结合至关重要。miRNA-mRNA 相互作用稳定了含有 Argonaute 蛋白的 RNA 诱导沉默复合体(RISC)的结合。RISC 介导靶 mRNA 的翻译和/或降解的抑制。每个 miRNA 能够靶向几种 mRNA, 并且 miRNA 的几个靶点通常参与相同的细胞途径。由于靶 mRNA 的差异表达, miRNA 的生物学功能严格依赖于细胞环境。miRNAs 与许多生物过程有关, 因此它们的失调与几种疾病有关[13]。详见表 1。

Table 1. miRNAs that target HIPK3
表 1. 靶向 HIPK3 的 miRNAs

靶向 HIPK 蛋白	miRNAs	参与生理或病理学过程	参考文献
HIPK3	miR-363	急性髓性白血病的化疗耐药	[14]
	miR-378	卵巢癌	[15]
	miR-382	骨肉瘤的化疗耐药性	[16]
	miR-106a; miR-20b; miR-19b-2; miR-92-2	T 细胞白血病	[17]
	miR-187	糖尿病/胰岛素分泌	[18]
	miR-106a-5p	胃癌	[19]
	miR-200b	子宫颈癌	[20]

4. HIPK3 与各系统肿瘤

4.1. 肝细胞癌

有学者[21]利用生信分析发现 HIPK3 在肝细胞癌(HCC)内的癌症组织中低表达。并采用 Western blot、RT-qPCR 对 HCC 细胞系(Hep-3B、HCC-LM3)与肝细胞(QSG-7701)进行分析也验证了 HIPK3 在 HCC 中的表达低于邻近组织。Kaplan-Meier Plotter 数据库的生存分析显示, HIPK3 低表达水平意味着 HCC 患者的总生存期(OS)、无复发生存期(RFS)和疾病特异性生存期(DSS)较短。而 HCC 来源的外泌体 miR-3174 作为 HIPK3 上游靶基因促进 HUVECs 的血管生成并增加其通透性。实验验证了外泌体 miR-3174 通过抑制 HIPK3/p53 和 HIPK3/Fas 信号通路促进 HCC 的血管生成和转移。

4.2. 骨肉瘤

2014 年徐成雄博士团队研究了过表达 miR-382 通过 HIPK3 靶向途径抑制骨肉瘤(OS)细胞生长和化疗耐药性。在 U2OS 与 MG63 骨肉瘤细胞系中 miR-382 高表达抑制 OS 细胞生长, 低表达刺激 OS 细胞生长。分别添加骨肉瘤常见化疗药顺铂(CDDP)、阿霉素、甲氨蝶呤(MTX)后 Western blotting 结果显示, miR-382 过表达增强了化疗药物诱导 OS 细胞凋亡, 而沉默 miR-382 可以保护 OS 细胞免受这些药物的影响。HIPK3 作为 miR-382 下游靶点, 成负性相关。miR-382 的异位过表达在 mRNA 和蛋白质水平上显著降低了 HIPK3 的表达。相反抑制 miR-382 在 mRNA 和蛋白水平上增加了 HIPK3 的表达。采用荧光素酶报告基因实验表明, miR-382 直接靶向 HIPK3 的 3'UTR。将缺乏 3'UTR 的 HIPK3 构建体转染到稳定过表达 miR-382 (MNNG/HOS)的细胞中。在过表达 miR-382 的 MNNG/HOS 细胞异种移植模型中, 过表达的 HIPK3 显著刺激肿瘤化疗耐药。相比之下, 在 miR-382 敲低的 MNNG/HOS 细胞异种移植模型中 HIPK3 的敲低增强了对化疗药物的敏感性, 证明了 HIPK3 是 miR-382 的主要下游功能参与者[16]。

4.3. 甲状腺癌

有学者[22]利用微阵列分析了 PTC (甲状腺乳头状癌)中差异表达的 LncRNAs。在这些失调的 LncRNAs 中, LincRNA02471 有着最高的折叠变化, 通过对 PTC 细胞系 KTC1 和 K1 分析, LincRNA02471 显著上调。通过 CCK-8 以及 Transwell 实验发现 LincRNA02471 载体高表达促进 KTC1 细胞和 K1 细胞的增殖、侵袭和迁移。对 LincRNA02471 下游靶基因 miR-758 及其靶点 HIPK3 进行实验分析后得出 LincRNA02471 在甲状腺乳头状癌中负向调节 miR-758。还预测并验证了 HIPK3 是 miR-758 的直接靶点, 并进一步论证了 LincRNA02471 作为 miR-758 分子海绵正调控 HIPK3 从而调控 PTC 的进展。

4.4. 结直肠癌

有学者[23]研究在两种结直肠癌细胞系中, 抑制 101-3p 可减缓细胞生长, 延缓细胞在体内的迁移。靶标分析显示, 同源域相互作用蛋白激酶 HIPK3 是 miR-101-3p 的靶标。稳定过表达 HIPK3 的 HCT116 和 SW480 细胞系中磷酸化 FADD 水平升高, 细胞生长、迁移迟缓, 对 5-FU 的敏感性增加。经 JC-1 染色显示, HIPK3 过表达后, 线粒体膜电位增加, 活性氧产生增加, 线粒体数量增加, 呼吸复合物表达增加。糖酵解参数和酶的测量显示, 在这两种细胞系中, HIPK3 过表达后糖酵解水平降低。在 5-FU 处理 12 h 后使用细胞色素 c 染色, 结果显示凋亡标志物的表达和释放升高, 进一步筛选表明, 促进细胞色素 C 释放的成孔蛋白 VDAC1 表达的增加是细胞色素 C 释放增加的原因。VDAC1 形成 mPTPs, 细胞色素 C 在细胞凋亡时通过其释放。VDAC1 表达的增加对应于线粒体膜上 mPTPs 的增加, 因此质子泄漏增加, 物质通过线粒体膜的通量增加。当细胞凋亡发生时, mPTPs 数量增加导致细胞色素 c 易于释放, 这是 HIPK3 过表达细胞对 5-FU 敏感性增加的直接原因。异种移植模型进一步证实, 与单独使用 5-FU 相比, 5-FU 和

101-3p 抑制剂联合使用的协同治疗效果大大提高。101-3p 对 HIPK3 的抑制与结直肠癌中糖酵解能力呈正相关。这种关系可能通过磷酸化的 FADD (pFADD)架起了桥梁。在结直肠癌中, HIPK3 的过表达捕获了一种代谢重编程状态, 其代谢从糖酵解转变为氧化磷酸化。在临床上, 这种由 HIPK3 过表达引起的代谢转变会削弱肿瘤并使其对化疗变得敏感。

4.5. 乳腺癌

有学者[24]研究发现, circRNA-0001283 在乳腺癌组织和细胞中显著减少, circRNA-0001283 的过表达高度抑制乳腺癌 MCF7 和 MDA-MB-231 细胞的生长以及侵袭能力, 并且显著提高了乳腺癌细胞的凋亡率。miR-187 是 circRNA-0001283 的候选靶点。与正常乳腺上皮细胞 MCF-10A 相比, miR-187 在乳腺癌细胞中表达上调。过表达 circRNA-0001283 显著降低 miR-187 的表达。通过荧光素酶报告基因测定, 转染 miR-187 后, 野生型 HIPK3 3'UTR 的荧光素酶活性显著降低, 在乳腺癌细胞中检测到 HIPK3 mRNA 和蛋白表达显著降低。miR-187 模拟物消除了 circRNA-0001283 对 HIPK3 表达的增强效应。此外, 在 MCF-7 细胞中检测到 HIPK3 的功能活性。结果表明, HIPK3 过表达可显著抑制 MCF-7 细胞的迁移。而且 HIPK3 的异位表达减少了 miR-187 增加的细胞迁。学者们还发现 circRNA-0001283 的异位表达降低了 p65 和 p50 的水平, 而转染 miR-187 则高度增加了 p65 和 p50 的水平[24]。最终得出 circRNA-0001283 可能通过 miR-187/HIPK3 级联调节 NF- κ B 信号传导。circRNA-0001283 通过调节 miR-187 的表达[25]抑制乳腺癌细胞的增殖和侵袭。circRNA-0001283/miR-187/HIPK3 也可作为治疗乳腺癌的潜在通路。

4.6. 胃癌

有学者[26]研究发现, 胃癌(GC)细胞中 HIPK3 表达的降低与铂耐药相关, 并促进了体外和体内 GC 的进展。HIPK3 是肌细胞增强因子 2C (MEF2C)的直接转录靶点。HIPK3 通过促进泛素化直接下调形态发生调节剂微管相关蛋白 MAP7。消除 MAP7 可抑制 HIPK3 不足导致的增殖和转移。此外, 作为一种激酶, HIPK3 抑制 mTOR 和 Wnt 通路的激活, 这两种通路分别是细胞增殖和运动的关键调节因子。并行实验验证了奥沙利铂联合 mTOR 和 Wnt 抑制剂可有效克服 HIPK3 低表达诱导的铂耐药。

4.7. 小细胞肺癌

有学者[27]利用实时荧光定量聚合酶链反应和 Western blotting 方法证实 HIPK3 在非小细胞肺癌 (NSCLC)组织中的表达较正常肺组织明显下调。通过敲低非小细胞肺癌 A549、HCC827 细胞系中 HIPK3 蛋白水平, Western blot 分析显示 HIPK3 沉默促进了 NSCLC 的侵袭和转移。免疫组化分析结果显示, 低 HIPK3 蛋白表达与 NSCLC 患者的病理分级、TNM 分期、淋巴结转移、Ki-67 表达和 5 年生存率显著相关。多变量分析显示, HIPK3、肿瘤大小、TNM 分期、Ki-67 表达和年龄对 NSCLC 患者的总生存有独立的预后影响。Kaplan-Meier 生存曲线显示 HIPK3 蛋白表达较高的 NSCLC 患者预后较好。从而证明 HIPK3 可能被用作预测 NSCLC 患者预后的有价值的生物标志物。然而, HIPK3 在 NSCLC 进展中是如何发挥影响作用任有待研究。

4.8. 前列腺癌

Curtin 等[28]研究了 HIPK3 在前列腺癌细胞 DU-145 凋亡中的作用。将 JNK 抑制剂 SP600125 加入到 DU-145 中, 通过 Western blotting 和流式细胞术检测, 他们发现随着 JNK 水平的降低, HIPK3 和 fas 介导的细胞凋亡也减少。去除 JNK 抑制剂后, fas 介导的细胞凋亡明显增加, HIPK3 表达也增加, Caspase-3 表达水平发生变化。这些结果表明, HIPK3 与 fas 介导的细胞凋亡有关。

5. 小结

HIPK3 作为一种蛋白激酶通过参与磷酸化转录调控因子和染色质修饰因子, 在细胞增殖、细胞凋亡、DNA 损伤反应、氧化应激和发育等细胞过程中发挥着重要作用。并且越来越多的 miRNA 被发现同 HIPK3 存在条件关系。相信随着研究的不断深入, HIPK3 在各种疾病的功能和作用会被更多地揭示。HIPK3 作为一个潜在治疗靶点, 在这个基础上可以开发和研究出更有效的方法, 用于肿瘤的诊断与治疗。

参考文献

- [1] Kannan, N. and Neuwald, A.F. (2004) Evolutionary Constraints Associated with Functional Specificity of the CMGC Protein Kinases MAPK, CDK, GSK, SRPK, DYRK, and CK2 α . *Protein Science*, **13**, 2059-2077. <https://doi.org/10.1110/ps.04637904>
- [2] Manning, G., Whyte, D.B., Martinez, R., Hunter, T. and Sudarsanam, S. (2002) The Protein Kinase Complement of the Human Genome. *Science*, **298**, 1912-1934. <https://doi.org/10.1126/science.1075762>
- [3] Chang, W., Liu, T., Yang, W., Lee, C., Lin, Y., Chen, T., *et al.* (2011) Amiloride Modulates Alternative Splicing in Leukemic Cells and Resensitizes *Bcr-Abl*T315I Mutant Cells to Imatinib. *Cancer Research*, **71**, 383-392. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-10-1037>
- [4] Kim, Y.H., Choi, C.Y., Lee, S., Conti, M.A. and Kim, Y. (1998) Homeodomain-Interacting Protein Kinases, a Novel Family of Co-Repressors for Homeodomain Transcription Factors. *Journal of Biological Chemistry*, **273**, 25875-25879. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.40.25875>
- [5] van der Laden, J., Soppa, U. and Becker, W. (2015) Effect of Tyrosine Autophosphorylation on Catalytic Activity and Subcellular Localisation of Homeodomain-Interacting Protein Kinases (HIPK). *Cell Communication and Signaling*, **13**, Article No. 3. <https://doi.org/10.1186/s12964-014-0082-6>
- [6] Akaike, Y., Kuwano, Y., Nishida, K., Kurokawa, K., Kajita, K., Kano, S., *et al.* (2014) Homeodomain-Interacting Protein Kinase 2 Regulates DNA Damage Response through Interacting with Heterochromatin Protein 1 γ . *Oncogene*, **34**, 3463-3473. <https://doi.org/10.1038/onc.2014.278>
- [7] Higashimoto, Y., Saito, S., Tong, X., Hong, A., Sakaguchi, K., Appella, E., *et al.* (2000) Human P53 Is Phosphorylated on Serines 6 and 9 in Response to DNA Damage-Inducing Agents. *Journal of Biological Chemistry*, **275**, 23199-23203. <https://doi.org/10.1074/jbc.m002674200>
- [8] Venables, J.P., Bourgeois, C.F., Dalgliesh, C., Kister, L., Stevenin, J. and Elliott, D.J. (2005) Up-Regulation of the Ubiquitous Alternative Splicing Factor Tra2 β Causes Inclusion of a Germ Cell-Specific Exon. *Human Molecular Genetics*, **14**, 2289-2303. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddi233>
- [9] Hunter, T. (2000) Signaling—2000 and Beyond. *Cell*, **100**, 113-127. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81688-8](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81688-8)
- [10] Ashkenazi, A. and Dixit, V.M. (1998) Death Receptors: Signaling and Modulation. *Science*, **281**, 1305-1308. <https://doi.org/10.1126/science.281.5381.1305>
- [11] Rochat-Steiner, V., Becker, K., Micheau, O., Schneider, P., Burns, K. and Tschoop, J. (2000) Fc γ HIPK3: A Fas/FADD-Interacting Serine/Threonine Kinase That Induces FADD Phosphorylation and Inhibits Fas-Mediated Jun NH(2)-Terminal Kinase Activation. *The Journal of Experimental Medicine*, **192**, 1165-1174. <https://doi.org/10.1084/jem.192.8.1165>
- [12] Conte, A. and Pierantoni, G.M. (2018) Update on the Regulation of HIPK1, HIPK2 and HIPK3 Protein Kinases by MicroRNAs. *MicroRNA*, **7**, 178-186. <https://doi.org/10.2174/2211536607666180525102330>
- [13] Pallante, P., Battista, S., Pierantoni, G.M. and Fusco, A. (2013) Deregulation of MicroRNA Expression in Thyroid Neoplasias. *Nature Reviews Endocrinology*, **10**, 88-101. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.223>
- [14] Mosakhani, N., R  ty, R., Tyy  kinoja, A., Karjalainen-Lindsberg, M., Elonen, E. and Knuutila, S. (2013) MicroRNA Profiling in Chemoresistant and Chemosensitive Acute Myeloid Leukemia. *Cytogenetic and Genome Research*, **141**, 272-276. <https://doi.org/10.1159/000351219>
- [15] Chan, J.K., Kiet, T.K., Blansit, K., Ramasubbaiah, R., Hilton, J.F., Kapp, D.S., *et al.* (2014) miR-378 as a Biomarker for Response to Anti-Angiogenic Treatment in Ovarian Cancer. *Gynecologic Oncology*, **133**, 568-574. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.03.564>
- [16] Xu, M., Jin, H., Xu, C., Sun, B., Mao, Z., Bi, W., *et al.* (2014) miR-382 Inhibits Tumor Growth and Enhance Chemosensitivity in Osteosarcoma. *Oncotarget*, **5**, 9472-9483. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2418>
- [17] Landais, S., Landry, S., Legault, P. and Rassart, E. (2007) Oncogenic Potential of the miR-106-363 Cluster and Its Implication in Human T-Cell Leukemia. *Cancer Research*, **67**, 5699-5707.

- <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-06-4478>
- [18] Locke, J.M., da Silva Xavier, G., Dawe, H.R., Rutter, G.A. and Harries, L.W. (2013) Increased Expression of miR-187 in Human Islets from Individuals with Type 2 Diabetes Is Associated with Reduced Glucose-Stimulated Insulin Secretion. *Diabetologia*, **57**, 122-128. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3089-4>
- [19] Xia, T., Liao, Q., Jiang, X., Shao, Y., Xiao, B., Xi, Y., *et al.* (2014) Long Noncoding RNA Associated-Competing Endogenous RNAs in Gastric Cancer. *Scientific Reports*, **4**, Article No. 6088. <https://doi.org/10.1038/srep06088>
- [20] Varghese, V.K., Shukla, V., Kabekkodu, S.P., Pandey, D. and Satyamoorthy, K. (2017) DNA Methylation Regulated MicroRNAs in Human Cervical Cancer. *Molecular Carcinogenesis*, **57**, 370-382. <https://doi.org/10.1002/mc.22761>
- [21] Yang, X., Wu, M., Kong, X., Wang, Y., Hu, C., Zhu, D., *et al.* (2024) Exosomal miR-3174 Induced by Hypoxia Promotes Angiogenesis and Metastasis of Hepatocellular Carcinoma by Inhibiting HIPK3. *iScience*, **27**, Article ID: 108955. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.108955>
- [22] Ji, L., Chen, W., Fan, X., Zhou, F., Deng, X. and Gu, J. (2020) Overexpression of lincRNA02471 Promote Cancer Development through miR-758/HIPK3 Signaling Pathway in Papillary Thyroid Cancer. *American Journal of Translational Research*, **12**, 531-540.
- [23] Tao, L., Xu, C., Shen, W., Tan, J., Li, L., Fan, M., *et al.* (2022) HIPK3 Inhibition by Exosomal Hsa-miR-101-3p Is Related to Metabolic Reprogramming in Colorectal Cancer. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 758336. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.758336>
- [24] Hu, Y., Guo, F., Zhu, H., Tan, X., Zhu, X., Liu, X., *et al.* (2020) Circular RNA-0001283 Suppresses Breast Cancer Proliferation and Invasion via miR-187/HIPK3 Axis. *Medical Science Monitor*, **26**, e921502. <https://doi.org/10.12659/msm.921502>
- [25] Li, Z., Lin, C., Zhao, L., Zhou, L., Pan, X., Quan, J., *et al.* (2018) Oncogene miR-187-5p Is Associated with Cellular Proliferation, Migration, Invasion, Apoptosis and an Increased Risk of Recurrence in Bladder Cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **105**, 461-469. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.122>
- [26] Wu, Q., Qi, J., Liu, Z., Luo, X., Yu, K., Lu, Y., *et al.* (2024) HIPK3 Maintains Sensitivity to Platinum Drugs and Prevents Disease Progression in Gastric Cancer. *Cancer Letters*, **584**, Article ID: 216643. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2024.216643>
- [27] Liu, Y., Qian, L., Yang, J., Huang, H., Feng, J., Li, X., *et al.* (2018) The Expression Level and Prognostic Value of HIPK3 among Non-Small-Cell Lung Cancer Patients in China. *OncoTargets and Therapy*, **11**, 7459-7469. <https://doi.org/10.2147/ott.s166878>
- [28] Curtin, J.F. and Cotter, T.G. (2004) JNK Regulates HIPK3 Expression and Promotes Resistance to Fas-Mediated Apoptosis in DU 145 Prostate Carcinoma Cells. *Journal of Biological Chemistry*, **279**, 17090-17100. <https://doi.org/10.1074/jbc.m307629200>