

E-cadherin/p120ctn 与肿瘤关系的研究进展

欧海玲, 覃宇周, 张锡流

基金项目:广西青年科学基金资助项目(桂科青 0542060)

作者单位:530023 南宁,广西中医学院第一附属医院病理科(欧海玲,张锡流);530021 南宁,广西壮族自治区肿瘤医院(覃宇周)

作者简介:欧海玲(1975-),女,硕士,讲师,研究方向:肿瘤的发病机制。E-mail:ohl402@126.com.

【摘要】 上皮-钙粘蛋白(E-cadherin)是一类介导上皮细胞-细胞间粘附作用的钙依赖性跨膜糖蛋白。它与细胞内链蛋白(catenin)的家族成员 α -catenin、 β -catenin、 γ -catenin 以及 p120ctn 结合构成粘蛋白-链蛋白复合体(cadherin catenin complex, CCC),维持着上皮细胞间粘附力和正常上皮组织结构完整性和极性,在肿瘤演进过程中扮演着重要的角色。E-cadherin/p120ctn 在恶性肿瘤中表达异常,提示其在恶性肿瘤的发生、发展、浸润、转移中具有一定的作用。

【关键词】 E-cadherin; p120ctn; 恶性肿瘤**【中图分类号】** R 730.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2009)02-0201-04

Research progression of relation between E-cadherin/p120ctn and tumor OU Hai-ling, QIN Yu-zhou, ZHANG Xi-liu. Department of Pathology, the First Affiliated Hospital to Guangxi Traditional Chinese Medical University, Nanning, 530023, China

【Abstract】 E-cadherin is a class of calcium-dependent membrane glycoprotein that mediated the intercellular adhesion of epithelial cells. It is combined with catenin family members of the α -catenin, β -catenin, γ -catenin and p120ctn, and constitute a combination of cadherin catenin complex(CCC), which maintain the intercellular adhesion of epithelial cells, normal epithelial tissue structure and integrity of the polarity and play an important role in the evolution of the tumor. E-cadherin/p120ctn abnormally expresses in malignant tumors, might be play a certain role in the development, invasion and metastasis of malignant tumors.

【Key words】 E-cadherin; p120ctn; Malignant tumors

浸润与转移是恶性肿瘤最本质的特性之一,细胞粘附分子(cell adhesive molecules, CAMs)在其发挥了重要的作用,上皮-钙粘蛋白(E-cadherin)是 CAMs 家族中的一员,是上皮细胞的主要粘附分子。p120ctn 被认为是一种与癌细胞浸润、转移有关的链蛋白,它与 E-cadherin 结合,形成 E-cadherin/catenin 复合体(cadherin catenin complex, CCC),参与细胞粘附、生长、增殖等过程。目前研究认为 E-cadherin/p120ctn 的表达异常可能破坏细胞间的粘附连接而促进肿瘤的形成和演进,现就 E-cadherin/p120ctn 及其与肿瘤的关系的研究进展综述如下。

1 E-cadherin

1.1 E-cadherin 结构与功能 E-cadherin 是 cadherin 家族中定位于 16q22.1 上的 CDH1 基因编码的跨膜糖蛋白,大小 120 Kda。约由 700 个氨基酸组成,其分子由 N-端胞外区、跨膜区及 C-端胞内区三部分构成。在胚胎早期发育阶段,参与细胞的选择,介导细胞聚集,维持细胞的极性,对胚胎的组织器官的发生发育起重要的作用。在成体,是上皮细胞的主

要粘附分子,介导细胞与细胞、细胞与细胞外基质的粘附,稳定细胞的骨架,维持组织器官正常的形态结构。同时也是一个生长抑制因子,通过接触抑制机制参与细胞生长调控。

1.2 E-cadherin 与肿瘤 E-cadherin 在肿瘤发展中的重要性越来越为人们所认识。正常上皮细胞在细胞-细胞边界稳定表达 cadherin,而胃癌、乳腺癌、结肠癌、胰腺癌、食道癌、前列腺癌、膀胱癌和口腔癌等肿瘤中均有 E-cadherin 表达减少或表达丢失的报道^[1]。这些资料提示 E-cadherin 表达下降是恶性肿瘤的特征之一。目前认为 E-cadherin 表达下调的机制包括:(1)基因突变^[2]。1998 年 Guilford 等^[3]在新西兰毛利人家族性胃癌中发生生殖水平上的 CDH1 基因突变,首次明确提供了家族性胃癌的分子遗传背景。Brooks-Wilson 等^[4]对 42 个家庭的胃癌研究发现有 31% 家庭出现 CDH1 突变,包括插入、缺失和剪切以及三个非保守氨基酸的替代(A298T, W409R 和 R732Q)。说明 CDH1 遗传性突变在遗传性弥漫型胃癌的发生中起重要作用。(2)甲基化。一些抑癌基因如 APC、VHL、Rb 和 CDH1 等可以通过甲基化而表达下

调。Tamura等^[5]研究发现早期胃癌特别是弥漫型胃癌中存在CDH1基因启动子的明显甲基化,并与E-cadherin表达下降相关。Azarscab等^[6]很早就提出,CDH1基因的高甲基化可以作为监测结直肠癌发生的指标之一。(3)杂合缺失。Peng等^[7]发现在83例结直肠癌标本中用D16S503检测到CDH1基因的杂合缺失发生率为38.8%。Palacios等^[8]对29例多形性乳腺小叶癌的研究显示全部病例的浸润性成分和原位癌成分E-cadherin完全丧失表达。其中27例出现染色体16q22.1杂合性缺失。提示CDH1基因杂合性缺失在乳腺小叶癌E-cadherin失表达中起重要作用。Becker等^[9]研究发现26例弥漫型胃癌中13例CDH1出现突变,其中有4例第8或第9号外显子缺失。说明CDH1突变在这两个肿瘤的发生中起重要作用。(4)转录因子异常^[10]。研究发现用cDNA转染人类癌细胞系来重建cadherin可以使癌细胞丧失浸润性。当细胞间粘附作用被抗E-cadherin单克隆抗体抑制后,非转化上皮细胞即获得去分化和浸润的表型。这些资料充分表明E-cadherin能够抑制肿瘤的浸润过程。在大多数其他上皮性肿瘤中E-cadherin表达下调被认为是一种晚期事件,标志着转变为转移特征。

2 p120ctn

2.1 p120ctn的结构与生物学功能 p120ctn是链蛋白家族(α -catenin, β -catenin, γ -catenin,p120ctn)中近年来新发现的一员,是细胞内糖蛋白,由基因CTNND1编码,分子量约为120Kda。已知的p120ctn全长多肽链中含有11个拷贝的armadillo重复结构,每个armadillo重复结构含有42个氨基酸残基,至少有5个亚型。

2.1.1 粘附功能与磷酸化 正常情况下,p120ctn分子大部分位于细胞膜,与E-cadherin胞浆近膜端(juxtamembrane domain,JMD)结合形成CCC,保持细胞间粘附。研究发现,磷酸化位点是p120ctn与E-cadherin结合的关键部位,p120ctn磷酸化将影响CCC的稳定性。在保护cadherin的状况下,简单的胰素酶化处理或丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂癌基因抑活药处理能减少p120ctn磷酸化,并恢复粘附作用。去除p120ctn N-端结构而使大部分磷酸化位点缺失,亦可恢复粘附作用。说明p120ctn磷酸化引起各分子间解离,导致细胞间粘附功能减弱,促使不良信号通路产生。蛋白磷酸酶则引起E-cadherin相关蛋白去磷酸化,加强细胞间粘附^[11,12]。许多实验观察到p120ctn和其他catenin一样,易被一些膜受体酪氨酸激酶磷酸化,如EGFR、PDGFR、TGF α R、CSF-1R和HGFR等都能使p120ctn磷酸化。黄华艺等^[13]报道p120ctn在肝癌细胞中,p120ctn出现胞浆和胞核表达,胞膜表达减弱或消失,异位通常发生于p120ctn磷酸化后,磷酸化使其与CCC复合体分离。

2.1.2 对Rho GTP酶作用 Rho GTP酶是Ras超家族中分子量约为20-25KD的小分子GTP结合蛋白,至今已发现约20余种,其中研究得最为深入的是RhoA,Cdc42和Rac1。p120ctn被认为是鸟苷酸解离抑制因子,胞浆中的p120ctn可以阻止RhoA与GDP的解离,使RhoA持续处于失活状

态^[14],而RhoA活化可引起弹性纤维和粘着斑形成。正常情况下,p120ctn表达于细胞膜,胞浆表达量很少,从而对RhoA的抑制被解除,RhoA被RhoGEF活化并发挥其生物学效应增强细胞间粘附。同时,p120ctn的表达同时也激活了Rac1和Cdc42,这两种Rho GTP酶抑制其下游效应分子IQ-GAP1与cadherin/catenin复合体的结合,防止了 α -catenin的脱落,也同样稳固了细胞的形态。被激活的Rac1和Cdc42还可以促进肌动蛋白的聚合,肌动蛋白的微丝可结合至cadherin/catenin复合体,加强细胞间结合的紧密程度^[15]。若p120ctn以在胞浆表达为主,上述的生物过程则受到相应的负向调节,即导致cadherin/catenin复合体的分解及细胞间结合的松散、分离甚至出现迁移和浸润等不良后果。

2.1.3 其他功能 Ichii等^[16]证实p120ctn通过cadherin依赖的途径调节微管的活动,从而影响细胞的有丝分裂。Mariner等^[17]发现p120ctn既位于细胞连接处,也位于核内。移位到细胞核中的p120ctn可与kaiiso结合。Kaiiso的失常调控可能在缺失cadherin的转移细胞中存在多向性作用,p120ctn与Kaiiso的相互作用介导了肿瘤相关活动。最近发现,Kaiiso作为p120ctn的结合体,与p120ctn在某些细胞系及肿瘤中成对检测到,提示p120ctn调节Kaiiso的DNA结合及转录活动^[18]。

2.2 p120ctn在常见肿瘤中的表达 在人类多种肿瘤中,如前列腺癌、乳腺癌、肺癌、结肠癌、膀胱癌等经常可以观察到p120ctn的改变或区域性缺失。大量的研究表明p120ctn的确在人类肿瘤中常常发生缺失或减弱,间接证据表明p120ctn表达缺失可能先于E-cadherin的表达缺失,而且p120ctn表达缺失常常与肿瘤分级、分期有关,表明它与生物浸润性有关。因此,p120ctn作为一种癌症的抑制物或是促转移物,发挥着特定的作用。

2.2.1 前列腺癌 Kallakury等^[19]在一项118例患者的研究中发现,45%的肿瘤发生p120ctn表达减弱。这一结果在Bantis^[20]等的研究中也得到证实,p120ctn的异常分布与PCNA、分期有显著相关,认为p120ctn在判断前列腺癌的预后中可能有意义。

2.2.2 乳腺癌 在早期的一项回顾性研究中显示^[21],死于复发的55例病人中有89% p120ctn表达阳性,84%(32/37) p120ctn阴性的病人生存超过7年。Sarrio等^[22]分析326例小叶乳腺癌患者,发现有88%转移到胞浆,并通过一系列处理证实了p120ctn在胞浆的定位是E-cadherin缺乏的结果,而这一改变也促进了细胞的浸润特性^[23]。Dabbs等^[24]的研究则进一步认为,根据细胞浆中有否p120ctn的染色可以区分导管原位癌或小叶原位癌,因为只有小叶原位癌的胞浆中表达p120ctn。

2.2.3 胃癌 在胃癌患者中,部分出现p120ctn的丢失,部分出现不同种类p120ctn的表达,部分从胞膜转移到胞浆,同时伴有cadherin的减少^[25,26]。

2.2.4 结直肠癌 Bellocin等^[27]在557例早期结直肠癌的研究中,显示有53%的p120ctn在胞浆聚集,并且与肿瘤分

级、5年和10年生存率减少及淋巴结转移相关;p120ctn的改变与E-cadherin的丢失和胞浆定位相关。

2.2.5 膀胱移行细胞癌 在68例移行细胞癌及14例正常膀胱活检组织的研究中^[28],E-cadherin和p120ctn在所有膀胱上皮细胞膜均有表达,而在膀胱癌中,E-cadherin和p120ctn的膜表达发生率分别为76%(52/68)、84%(57/68)。p120ctn的膜表达异常与肿瘤分级低、肿瘤大小以及预后差相关。认为E-cadherin/p120ctn复合体可作为膀胱癌有用的预后因子。

2.2.6 肝癌 Huang等^[29]研究证实,在正常肝细胞和肝组织中,p120ctn分布在细胞膜及细胞连接处。在肝癌细胞中,p120ctn则出现胞浆和胞核表达,胞膜表达减弱或消失。

3 E-cadherin/p120ctn复合体与肿瘤

在肿瘤恶化过程中,上皮细胞主要的细胞间粘附分子E-cadherin的缺失,被广泛认为与肿瘤的转移有关。p120ctn结合于E-cadherin胞内段的JMD,它可能通过调节E-cadherin的数量和功能而影响细胞间的粘附,也可能通过调节Rho-GTPase而影响E-cadherin的聚集。许多研究显示肿瘤中E-cadherin/catenin复合体存在不同程度的表达下调并与某些临床病理特征及预后存在相关性。有作者认为,p120ctn可作为可变性电阻器或调定点来影响所有cadherin的细胞水平。p120ctn对cadherin的调控,可能是受到了p120ctn调节区信号(如磷酸化)的控制,从而影响了p120ctn与cadherin的亲合力。p120ctn的结合使cadherin稳定在细胞表面,而p120ctn的解离使cadherin内化。未结合的cadherin的内化机制可能与和p120ctn竞争结合cadherin近膜区的其他蛋白有关。p120ctn是cadherin保留在细胞表面的重要信号,并且直接或间接地参与调节细胞表面cadherin的转归。正常条件下,p120ctn激活诱发集簇形成并且导致粘附力的明显提高。当p120ctn呈构成性失活时,粘附二聚体不能形成集簇而且也不能恢复到侧面二聚体形式。

4 结语

目前,越来越多的人类肿瘤中发现了p120ctn的改变或缺失,而且在一些病例中,p120ctn的缺失似乎是肿瘤进展的早期改变,甚至可能先于E-cadherin的缺失。有证据证明p120ctn是肿瘤抑制因子,但也有人认为它是肿瘤转移的促进因子,这可能与它在肿瘤中的作用时机和作用机制的不同有关,还需进一步的研究和确定。cadherin/catenin复合物的基因特性、调节机制,与肿瘤生物学特征、浸润、转移以及生存预后等指标间的关系等研究方兴未艾,彻底弄清该复合物的作用机制,并最终应用于临床诊治是今后研究的方向。

参考文献

- Ramburan A, Govender D. Cadherins and catenins in pathology [J]. Cur Diagn Pathol, 2002, 8(5): 305-317.
- Efstathiou JA, Liu D, Wheeler JM, et al. Mutated epithelial cadherin is associated with increased tumorigenicity and loss of adhesion and of responsiveness to the motogenic trefoil factor 2 in colon carcinoma cells [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999, 96: 2316-2321.

- Guilford P, Hopkins J, Harraway J, et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer [J]. Nature, 1998, 392: 402-405.
- Brooks-Wilson AR, Kaurah P, Suriano G, et al. Germline E-cadherin mutations in hereditary diffuse gastric cancer: assessment of 42 new families and review of genetic screening criteria [J]. J Med Genet, 2004, 41: 508-517.
- Tamura G, Yin J, Wang S, et al. E-Cadherin gene promoter hypermethylation in primary human gastric carcinomas [J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92: 569-573.
- Azarschab P, Porschen R, Gregor M, et al. Epigenetic control of the E-cadherin gene (CDH1) by CpG methylation in colectomy samples of patients with ulcerative colitis [J]. Genes Chromosomes Cancer, 2002, 35: 121-126.
- Peng Z, Zhang F, Zhou C, et al. Genome-wide search for loss of heterozygosity in Chinese patients with sporadic colorectal cancer [J]. Int J Gastrointest Cancer, 2003, 34: 39-48.
- Palacios J, Sarrio D, Garcia-Macias MC, et al. Frequent E-cadherin gene inactivation by loss of heterozygosity in pleomorphic lobular carcinoma of the breast [J]. Mod Pathol, 2003, 16: 674-678.
- Becker KF, Atkinson MJ, Reich U, et al. E-cadherin gene mutations provide clues to diffuse type gastric carcinomas [J]. Cancer Res, 1994, 54: 3845-3852.
- Conacci-Sorrell M, Zhurinsky J, Ben-Ze'ev A. The cadherin-catenin adhesion system in signaling and cancer [J]. J Clin Invest, 2002, 109: 987-991.
- Aono S, Nakagawa S, Reynolds AB, et al. p120(ctn) acts as an inhibitory regulator of cadherin function in colon carcinoma cells [J]. J Cell Biol, 1999, 145: 551-562.
- Anastasiadis PZ, Reynolds AB. The p120 catenin family: complex roles in adhesion, signaling and cancer [J]. J Cell Sci, 2000, 113 (Pt 8): 1319-1334.
- 黄华艺, 农朝赞, 郭凌宵, 等. 肝癌细胞生物学行为改变涉及p120ctn酪氨酸磷酸化的研究 [J]. 中华医学杂志, 2003, 83 (20): 1801-1806.
- Anastasiadis PZ, Moon SY, Thoreson MA, et al. Inhibition of RhoA by p120 catenin [J]. Nat Cell Biol, 2000, 2: 637-644.
- Sander EE, ten Klooster JP, van Delft S, et al. rac downregulates Rho activity: reciprocal balance between both GTPases determines cellular morphology and migratory behavior [J]. J Cell Biol, 1999, 147: 1009-1022.
- Ichii T, Takeichi M. p120-catenin regulates microtubule dynamics and cell migration in a cadherin-independent manner [J]. Genes Cells, 2007, 12: 827-839.
- Mariner DJ, Wang J, Reynolds AB. ARVCF localizes to the nucleus and adherens junction and is mutually exclusive with p120(ctn) in E-cadherin complexes [J]. J Cell Sci, 2000, 113 (Pt 8): 1481-1490.
- Daniel JM. Dancing in and out of the nucleus: p120(ctn) and the transcription factor Kaiso [J]. Biochim Biophys Acta, 2007, 1773: 59-68.
- Kallakury BV, Sheehan CE, Winn-Deen E, et al. Decreased expression of catenins (alpha and beta), p120 CTN, and E-cadherin

- cell adhesion proteins and E-cadherin gene promoter methylation in prostatic adenocarcinomas[J]. *Cancer*, 2001,92:2786-2795.
- 20 Bantis A, Giannopoulos A, Gonidi M, et al. Expression of p120, Ki-67 and PCNA as proliferation biomarkers in imprint smears of prostate carcinoma and their prognostic value[J]. *Cytopathology*, 2004,15:25-31.
 - 21 Freeman JW, McGrath P, Bondada V, et al. Prognostic significance of proliferation associated nucleolar antigen p120 in human breast carcinoma[J]. *Cancer Res*, 1991,51:1973-1978.
 - 22 Sarrio D, Perez-Mies B, Hardisson D, et al. Cytoplasmic localization of p120ctn and E-cadherin loss characterize lobular breast carcinoma from preinvasive to metastatic lesions[J]. *Oncogene*, 2004, 23:3272-3283.
 - 23 Shibata T, Kokubu A, Sekine S, et al. Cytoplasmic p120ctn regulates the invasive phenotypes of E-cadherin-deficient breast cancer [J]. *Am J Pathol*, 2004,164:2269-2278.
 - 24 Dabbs DJ, Bhargava R, Chivukula M. Lobular versus ductal breast neoplasms: the diagnostic utility of p120 catenin[J]. *Am J Surg Pathol*, 2007,31:427-437.
 - 25 Karatzas G, Karayiannakis AJ, Syrigos KN, et al. Expression patterns of the E-cadherin-catenin cell-cell adhesion complex in gastric cancer[J]. *Hepatogastroenterology*, 2000,47:1465-1469.
 - 26 Jawhari AU, Noda M, Pignatelli M, et al. Up-regulated cytoplasmic expression, with reduced membranous distribution, of the src substrate p120(ctn) in gastric carcinoma[J]. *J Pathol*, 1999,189: 180-185.
 - 27 Bellocin DI, Betes RC, Muzikansky A, et al. Altered localization of p120 catenin during epithelial to mesenchymal transition of colon carcinoma is prognostic for aggressive disease [J]. *Cancer Res*, 2005,65:10938-10945.
 - 28 Syrigos KN, Karayiannakis A, Syrigou EI, et al. Abnormal expression of p120 correlates with poor survival in patients with bladder cancer[J]. *Eur J Cancer*, 1998,34:2037-2040.
 - 29 Huang HY, Nong CZ, Guo LX, et al. p120(ctn) tyrosine phosphorylation are involved in the biologic behavior changes of hepatocellular carcinoma cells[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2003,83:1801-1806.

[收稿日期 2008-09-25][本文编辑 韦挥德 黄晓红]

基金课题综述

Parkin 基因结构功能及其表达与帕金森病

杨华丹(综述), 罗曙光(审校)

基金项目:广西自然科学基金项目(桂科自 0832139)

作者单位:530021 南宁,广西医科大学第一附属医院神经内科

作者简介:杨华丹(1981-),女,医学硕士,研究方向:神经系统变性疾病及运动障碍性疾病的发病机制。E-mail: yanghuadan@yahoo.cn.

[摘要] Parkin 基因是与帕金森病关系最为密切的基因,对其结构、功能及其表达各方面研究也越来越多,尤其是表观遗传调控机制的提出,为我们从另一角度理解帕金森病提供了重要线索。本文从 Parkin 基因的结构、功能及其表达对 Parkin 基因进行了详细的阐述,并试述了其甲基化的可能性。

[关键词] 帕金森病; Parkin 基因; 表达

[中图分类号] R 742 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2009)02-0204-04

The genomic structure, function and expression of the human Parkin gene in Parkinson's disease YANG Huadan, LUO Shu-guang. *The First Affiliated Hospital, Guangxi Medical University, Nanning, 530021, China*

[Abstract] Parkin gene, identified as a causative gene of Parkinson's disease(PD), has been studied more and more on the construction, function and transcription, expression. Especially, Epigenetics is raised as the important clue, to comprehend PD for us from another view. This article summarizes Parkin gene, in detail on the construction, function and transcription, expression, as well as tries to state its methylation possibility.

[Key words] Parkinson's disease; Parkin gene; Expression