

[文章编号] 1000-2200(2004)03-0281-03

·综述·

CD44v6 与 E-钙黏附素在肿瘤中的研究进展

徐世斌 综述, 严中亚, 魏大中 审校

[关键词] 细胞黏附分子; CD44v6; E-钙黏附素; 肿瘤; 综述

[中国图书资料分类法分类号] R 73.34 [文献标识码] A

细胞黏附分子 (cellular adhesion molecules, CAMs) 是位于细胞表面的糖蛋白。它通过介导细胞与细胞、细胞与外基质间的相互作用, 参与多细胞生物的多种生理及病理过程。CD44v6 与 E-钙黏附素 (E-cadherin) 是两种重要的细胞黏附分子, 与多种肿瘤的发生、发展以及浸润转移关系十分密切, 是近年来研究的热点。现就 CD44v6 和 E-钙黏附素与肿瘤的关系研究进行综述。

1 CD44v6 与肿瘤发生、发展以及浸润转移的关系

1.1 CD44 的分子结构 CD44 分子最初是由 Dalchau 于 1980 年用单克隆抗体技术确定的一种分布广泛的跨膜糖蛋白, 人类 CD44 基因定位于 11 号染色体短臂, 全长约 50kb, 含有 20 个高度保守的外显子, 包括 10 个组成型外显子和 10 个变异型拼接外显子, 它们被长短不一的内含子分隔。组成型外显子的转录片断存在于所有 CD44 转录子中, 由于基因转录过程中 mRNA 选择性剪接, 仅含有组成型外显子的 CD44 转录子称作标准型 CD44 (CD44s) 转录子, 而含有变异型拼接外显子的 CD44 转录子统称为变异型 CD44 (CD44v) 转录子。前者存在于大多数细胞上, 如淋巴细胞、单核细胞、红细胞、上皮细胞、平滑肌细胞、神经胶质细胞等, 后者主要存在于上皮源性细胞和肿瘤细胞上。Underhill 等^[1] 通过 PCR 技术在许多细胞系中发现了 10 多种变异型 CD44v, 分别称为 CD44v1、CD44v2、CD44v3……CD44v10 等。CD44v6 的结构与 CD44 标准型的基本结构相似, 但在细胞膜外靠近细胞膜区插入了 43 个由 v6 变异拼接型外显子所编码的不同序列的氨基酸。

1.2 CD44 分子的生物学功能

1.2.1 细胞的集聚 CD44 分子参与细胞与细胞外基质间特异性黏附过程。CD44 分子的配体为细胞外基质, 主要有透明质酸 (为最主要的配体)、胶原蛋白、纤连蛋白、层黏蛋白等, 不同的 CD44 分子识别的配体有所差别。

1.2.2 淋巴细胞的再循环 CD44 分子作为淋巴细胞“归巢”受体可介导淋巴细胞与毛细血管网小静脉中内皮细胞结合, 使淋巴细胞穿过血管壁回到淋巴组织, 参与淋巴细胞再循环。

1.2.3 淋巴细胞的激活 参与免疫调节, 参与淋巴细胞的

激活过程, 尤其是 T 淋巴细胞及 NK 细胞等的激活。CD44 在激活过程中扮演“共刺激分子”的角色, 它对 T 细胞激活过程有增强作用。

1.2.4 细胞的迁移 与细胞骨架蛋白结合, 参与细胞伪足形成, 并与细胞的迁移运动有关。

1.2.5 细胞间的信号传导 CD44 通过其胞内段, 引起胞内的一系列变化, 包括引发胞内 cAMP 升高; 引发胞内游离 Ca^{2+} 的增加等。这些信号被认为是通过细胞骨架成分传递而促进细胞运动和有丝分裂, 肿瘤细胞快速生长及其运动有助于肿瘤细胞穿透血管壁和浸润生长入周围组织。

1.2.6 肿瘤的侵袭转移 CD44 分子可在不同水平被调节, 参与肿瘤的侵袭与转移。在细胞磷酸化后, CD44 胞质内区肽链与膜内侧的连接蛋白——锚蛋白的结合力增强。锚蛋白是一个膜底蛋白与细胞骨架蛋白之间的连接分子, 通过锚蛋白的连接, 能使 CD44 蛋白与细胞骨架发生相互作用, 这种相互作用对 CD44 蛋白在细胞膜上的帽子形成是至关重要的。有实验证明, 肿瘤细胞表面的 CD44v6 和细胞表面的其他膜分子有交互作用, 传递了促进细胞生长的作用, CD44 分子和它相应的配体相互作用可能导致肿瘤细胞分泌某些生长因子, 这些生长因子可能对肿瘤生长是非常重要的^[2]。如 CD44v6 可介导硫酸肝素结合生长因子, 促进肝细胞生长因子 (HGF) 与蛋氨酸受体结合, 从而促进肿瘤的转移。

1.3 CD44v6 的表达与肿瘤的关系 最近的研究表明, 细胞间的黏附分子参与了肿瘤的转移过程。一些肿瘤细胞上的黏附分子表达的减少, 可以使细胞间的附着减弱, 肿瘤细胞得以脱离与周围细胞的附着而浸润或转移。另一些肿瘤细胞表达的黏附分子可使已入血的肿瘤细胞得以与血管内皮上的纤连蛋白、胶原蛋白等结合, 黏附在血管内皮细胞上, 造成血行转移。在不同的细胞上, 由于 CD44 结构的不同而介导不同的功能。CD44v6 是 CD44 的一种拼接异构体, 其表达可改变肿瘤细胞表面黏附分子的功能, 有助于肿瘤细胞获得转移潜能。CD44v6 的促进转移作用机制可能是表达 CD44v6 的肿瘤细胞与远离的淋巴管和血管内相应配体结合, 使转移至那里的肿瘤细胞更加稳定地寄宿与生长, 有效地形成转移瘤。众多实验表明, 变异型 CD44 参与了胃癌^[3]、结肠癌、胰腺癌、肝癌等消化系统肿瘤的发生侵袭及转移过程, 并发现变异型 CD44 在上述肿瘤中表达, 尤以 CD44v6 与肿瘤关系最为密切。

在 CD44v6 与肺癌的研究中, 目前却没有形成统一的观点。Carbognani 等^[4] 指出, CD44v6 表达同肺癌的病理分期和组织学分级无关, 对判断预后没有价值。其他研究则认为,

[收稿日期] 2003-09-02

[作者单位] 安徽医科大学医学二系, 安徽省立医院 胸外科, 安徽合肥 230001

[作者简介] 徐世斌 (1973-), 男, 安徽马鞍山人, 硕士研究生, 主要从事食管癌的分子生物学研究。

有淋巴结转移的肺癌其 CD44v6 阳性表达率明显高于无淋巴结转移者,可作为肺癌转移和预后的指标^[5]。在巴特雷 (Barrett's) 食管中, CD44v6 的表达增加出现在其恶性转化的早期阶段^[6]。说明在食管癌的发生和发展过程中, CD44v6 起着一定的作用。

目前,对于腺癌中 CD44v6 的表达研究较多,而鳞癌中 CD44v6 的研究较少,其中,得到广泛认同的是子宫颈鳞癌,认为 CD44v6 表达与子宫颈癌的预后密切相关,CD44v6 的表达愈高,预后愈差,是子宫颈癌估计预后的指标。

2 E-钙黏附素与肿瘤发生、发展、浸润及转移的关系

2.1 E-钙黏附素的分子结构与功能

E-钙黏附素 (E-cadherin, E-cad) 是钙黏蛋白家族的一个重要成员。人类 E-cad 基因定位于第 16 号染色体长臂 (16q22.1) 上,其基因组长 100kb,含有 16 个外显子,此基因编码分子量 120 kD 的细胞表面跨膜糖蛋白。E-cad 分子包括细胞外区、跨膜区和细胞内区,其胞外区通过识别组-丙-缬 (His-Ala-Val) 三肽序列而触发相邻同种上皮细胞间黏附,跨膜区起膜固定作用,胞内区通过胞浆连环素 (α 、 β 、 γ -catenin 及 P120) 与细胞骨架肌动蛋白相连,形成 E-cad-Cat 复合体,使 E-cad 被“锚”定于细胞骨架上,发挥信号传递和细胞稳定作用。E-cad 的主要功能为介导特异性黏附,并在许多上皮组织形成和维持中起关键作用。它是介导细胞间及细胞与细胞外基质黏附的主要分子,其通过胞浆连环素与细胞骨架蛋白相连,而细胞骨架能维持细胞形态、运动及伪足的形成,故当肿瘤细胞 E-cad 发生基因突变、转录受抑、启动子区域 CpG 高度甲基化或翻译紊乱时其功能发生障碍,致肿瘤细胞侵袭性生长,分化程度降低及易脱离原发灶而发生局部或远处转移^[7]。近年来,还发现 E-cad 分子具有肿瘤侵袭转移抑制功能^[8]和参加 Wnt 信号传递系统^[9],通过 β -catenin 调节细胞运动和细胞核的相关基因转录,以调节细胞功能活动,在细胞生物学和肿瘤生物学中起重要的作用。

2.2 E-cad 的表达与肿瘤浸润、转移的关系

有研究发现,由正常结肠黏膜到腺瘤、原发癌和转移癌的演变过程中, E-cad 的表达水平逐渐降低并伴有细胞定位的异常,在癌组织中的表达与其病理分期、淋巴结转移正相关^[10],说明 E-cad 介入了肿瘤的发生发展过程。Brennes 等^[11]的研究显示, E-cad 的低表达与肺癌的分化、浸润、转移及生存率等呈反向关系。Lee 等^[12]则认为,上皮细胞钙黏附素表达水平与肺癌是否向周围组织和血管浸润及肿瘤的分化程度、大小密切相关;但与肺癌的分期、淋巴结转移和生存率没有明显的相关性。作为“肿瘤抑制因子”, E-cad 的表达下降通常与实体瘤的浸润与转移密切相关。但新近发现 E-cad 的表达在恶性血液病中也起重要作用, Melki 等^[13]在对骨髓和外周血细胞中的 E-cad 的 mRNA 进行检测中发现所有的正常骨髓细胞均有 E-cad 表达,但在急、慢性白血病患者细胞中 E-cad 的表达均显著下降或丧失。

细胞黏附为肿瘤血管生成的前提,细胞黏附分子参与肿瘤血管生成, E-钙黏附素亦在肿瘤血管生成中发挥重要作用。

Spina 等^[14]研究发现正常胃黏膜、轻度不典型增生、重度不典型增生、III型肠化、早期胃癌组织中的 E-钙黏附素表达逐渐减弱,细胞增殖活性逐渐增强,早期胃癌微血管密度值最高。我们推测,肿瘤细胞 E-钙黏附素失表达,肿瘤细胞易去分化,细胞增殖能力增强,进一步因缺氧而诱导血管内皮生长因子生成,促进血管新生。这也说明针对 E-钙黏附素的靶点治疗有可能成为抗肿瘤治疗的途径之一。

2.3 E-cad 基因表达的可能调控机制

从分子水平上讲, E-cad 的表达异常是由于基因转录过程中或转录后的调节机制发生异常所致,可能的调控机制有以下几方面: (1) E-cad 结构基因突变。E-cad 基因突变主要有外显子跳跃、剪拼、点突变、基因缺失、插入等。已发现在许多种人类肿瘤中 E-cad 基因定位的 16 号染色体长臂上常出现等位基因杂合性缺失,也表明 E-cad 基因突变易引起肿瘤的浸润与转移。(2) E-cad 启动基因甲基化。Paul 等^[15]研究发现,在正常食管鳞状上皮组织中未发现 E-cad 启动基因甲基化现象;在大多数食管腺癌组织中却发现 E-cad 基因 5' CpG 岛的异常甲基化,而且还证实了由于它导致 E-cad 在食道腺癌中的表达减少,而不是 E-cad 基因发生突变的结果。(3) E-cad 基因转录异常。Imao 等^[16]在对侵袭性膀胱癌 (T24) 及浅表性膀胱癌 (RT4 和 KK47) 细胞株的检测中发现, E-cad 蛋白仅在 RT4 中表达,同时发现, E-cad mRNA 也仅在 RT4 中表达。表明在膀胱癌中 E-cad 的表达下降或缺失可能系 E-cad 基因转录异常所致。(4) E-cad 基因与其他一些肿瘤抑制基因,如 p53 基因、Rb 基因等有相互调节作用。

3 CD44v6 与 E-cad 在肿瘤中的相关性研究

在恶性肿瘤发生的癌基因学说中,许多学者提出了基因协同学说,认为在恶性肿瘤发生、发展和转移的各阶段,至少有两个和两个以上功能不同的异常激活的基因各自发挥不同作用,并在时间和空间上相互配合协同促进了细胞的癌变。关于 CD44v6 与 E-cad 在肿瘤中的联合研究,国内外文献报道较少, Xu 等^[17]通过转染外源性 E-cad 进入 CD44 高表达的 TA3 小鼠乳腺癌细胞株内,发现 CD44 与透明质酸 (CD44 的一种主要的细胞表面受体) 的亲和力降低,肿瘤细胞的侵袭性降低,这可能显示 CD44 与 E-cad 在乳腺癌细胞的表达上存在着一定的负相关,表明两种细胞黏附分子在乳腺癌的发生和转移的病理学变化中具有负调节的协同作用。谷化平等^[18]研究表明, CD44v6 和 E-cad 的表达与大肠癌浸润转移密切相关,且两者的表达在大肠癌中呈负相关。李子奈等^[19]研究表明, CD44v6 和 E-cad 的表达与甲状腺乳头状癌的侵袭转移密切相关,且两种黏附分子在甲状腺乳头状癌中的阳性表达呈负相关。深入探讨它们之间的作用机制,将对阐明和阻断肿瘤转移的形成具有重要价值。

4 结语与展望

肿瘤的浸润和转移是一个复杂的过程,涉及到肿瘤细胞自身与宿主之间的错综复杂的关系,受到多种相关基因的调控。CD44 分子及其变体、E-钙黏附素与肿瘤之间的相关性研究是近几年才提出的课题,许多研究还处于初始阶段,

研究结果还很不一致,许多领域如 CD44、E 钙黏附素在肿瘤侵袭和转移过程中的相互作用及相互关系如何,以及在肿瘤侵袭和转移所涉及的细胞黏附中的作用大小及变化机制如何,均有待于进一步的研究和论证。随着对 CD44v6 和 E-cad 的进一步研究,不仅有助于外科活检标本的早期预测转移潜能,而且在肿瘤普查、早期诊断、体内残留癌的评估以及癌复发等方面都有重要意义。

[参 考 文 献]

[1] Underhill CB, Green SJ, Tarone P. The hyaluronate receptor is identical to a glycoprotein of Mr 85000 (gp85) as show by a monoclonal antibody that interferes with binding activity[J] . *J Biol Chem*, 1987,262(27): 13 142~ 13 146.

[2] Zoller M. CD44: Physiological expression of distinct isoforms as evidence for organ-specific metastasis formation[J] . *J Mol Med*, 1995, 73(9): 425~ 438.

[3] Yamamichi K, Uehara Y, Kitamura N, et al. Increased expression of CD44v6 mRNA significantly correlates with distant metastasis and poor prognosis in gastric cancer[J] . *Int J Cancer*, 1998, 79(3): 256~ 262.

[4] Carbognani P, Spaggiari L, Romani A, et al. Expression of human CD44v6 in non-small cell lung cancer[J] . *Eur Surg Res*, 1998, 30(6): 403~ 408.

[5] Fukuse T, Hirata T, Naiki H, et al. Expression of proliferating cell nuclear antigen and CD44 variant isoforms in the primary and metastatic sites of non-small-cell lung carcinoma with intrapulmonary metastases[J] . *Cancer*, 1999, 86(7): 1 174~ 1 181.

[6] Lagorce-Pages C, Paraf F, Dubois S, et al. Expression of CD44 in premalignant and malignant Barrett' s oesophagus[J] . *Histopathology*, 1998, 32(1): 7~ 14.

[7] Carneiro F, Machado JC, Seruca R, et al. E-cadherin changes in gastric carcinoma[J] . *Histopathology*, 1999, 35(5): 477~ 478.

[8] Meyer T, Hart IR. Mechanisms of tumour metastasis[J] . *Eur J Cancer*, 1998, 34(2): 214~ 221.

[9] Behrens J. Cadherins and catenins: Role in signal transduction and

tumor progression[J] . *Cancer Metastasis Rev*, 1999, 18(1): 15~ 30.

[10] Efsthathiou 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 USA*, 1999, 96(5): 2 316~ 2 321.

[11] Bremnes RM, Veve R, Hirsch FR, et al. The E-cadherin cell-cell adhesion complex and lung cancer invasion, metastasis, and prognosis[J] . *Lung Cancer*, 2002, 36(2): 115~ 124.

[12] Lee YC, Wu CT, Chen CS, et al. E-cadherin expression in surgically-resected non-small cell lung cancers-a clinicopathological study[J] . *Thorac Cardiovasc Surg*, 2000, 48(5): 294~ 299.

[13] Melki JR, Vincent PC, Brown RD, et al. Hypermethylation of E-cadherin in leukemia[J] . *Blood*, 2000, 95(10): 3 208~ 3 213.

[14] Spina D, Vindigni C, Presenti L, et al. Cell proliferation, cell death, E-cadherin, metalloproteinase expression and angiogenesis in gastric cancer precursors and early cancer of the intestinal type [J] . *Int J Oncol*, 2001, 18(6): 1 251~ 1 258.

[15] Com PG, Heath EI, Heitmiller R, et al. Frequent hypermethylation of the 5' CpG island of E-cadherin in esophageal adenocarcinoma[J] . *Clin Cancer Res*, 2001, 7(9): 2 765~ 2 769.

[16] Imao T, Koshida K, Endo Y, et al. Dominant role of E-cadherin in the progression of bladder cancer[J] . *J Urol*, 1999, 161(2): 692~ 698.

[17] Xu Y, Yu Q. E-cadherin negatively regulates CD44-hyaluronan interaction and CD44-mediated tumor invasion and branching morphogenesis[J] . *J Biol Chem*, 2003, 278(10): 8 661~ 8 668.

[18] 谷化平, 刘艳茹, 尚培中. CD44v6、E-cadherin 蛋白表达与大肠癌浸润转移的关系[J] . *中国肿瘤临床与康复*, 2002, 9(6): 4~ 5.

[19] 李子奈, 邱建龙, 吴春林, 等. 粘附分子 CD44v6 和 E-cadherin 的表达与甲状腺乳头状癌侵袭转移的关系[J] . *中国普外基础与临床杂志*, 2001, 8(5): 317~ 318.

脊髓横贯性损害 6 例临床分析 (正文见 257 页)

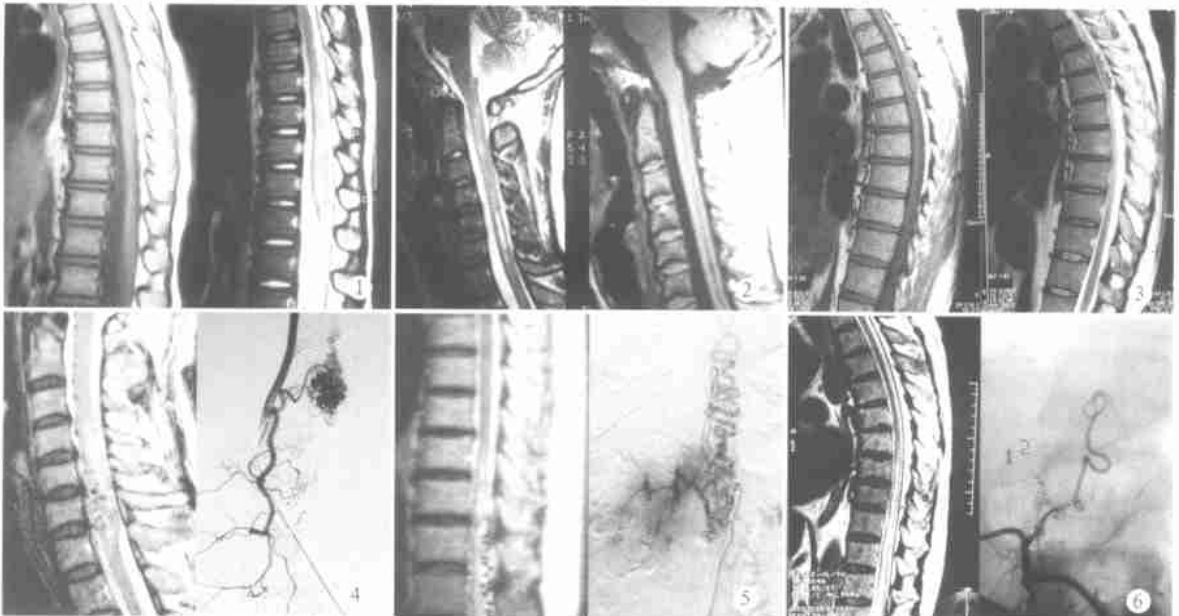


图 1 急性脊髓炎 图 2 多发性硬化脊髓型 图 3 硬脊膜外血肿
图 4 脊髓 AVM 图 5 脊髓周围膜下 AVE 图 6 硬脊膜 AVE