

E-cadherin 对非小细胞肺癌的转移和靶向治疗的影响

周喆焱¹⁾ 综述 阮锐²⁾, 边莉³⁾ 审校

(1) 昆明医科大学基础医学院病理学教研室, 云南昆明 650500; 2) 昆明医科大学第一附属医院骨科, 云南昆明 650032; 3) 昆明医科大学第一附属医院病理科, 云南昆明 650032)

[摘要] E-cadherin 是维持上皮细胞极性和上皮完整性的重要分子, 也是细胞上皮表型的主要标志. 在肿瘤发生侵袭和转移的过程中上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 起了重要的作用, E-cadherin 蛋白的表达缺失是 EMT 发生的主要标志. E-cadherin 的异常表达对非小细胞肺癌的转移及患者的靶向治疗效果均有影响, 就 E-cadherin 在非小细胞肺癌的转移和靶向治疗中的作用进行综述.

[关键词] E-cadherin; 非小细胞肺癌; 转移; 分子靶向治疗

[中图分类号] R734.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2014) 04-0164-04

Impact of E-cadherin on Metastasis and Molecular Targeted Therapy in Non-small Cell Lung Cancer

ZHOU Zhe-yan¹⁾, RUAN Rui²⁾, BIAN Li³⁾

(1) Dept. of Pathology, School of Basic Medicine Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500; 2) Dept. of Orthopedics; 3) Dept. of Pathology, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] E-cadherin is a key molecule in maintaining cell polarity and epithelial integrity, and it is the main symbol of epithelial phenotype. The process of epithelial-mesenchymal transition (EMT) plays a critical role in the invasion and metastasis of tumor, while the deletion of E-cadherin protein expression is a defining characteristic of EMT. The abnormal expression of E-cadherin is associated with both metastasis and molecular targeted therapy of patients with non-small cell lung cancer. This review summarizes the relation of E-cadherin with metastasis and molecular targeted therapy in non-small cell lung cancer.

[Key words] E-cadherin; Carcinoma; Non-small-cell lung; Metastasis; Molecular targeted therapy

肺癌是目前危害人类健康最常见的恶性肿瘤之一, 无论在发达国家还是发展中国家, 肺癌所致的死亡正逐渐成为肿瘤相关死亡的主导趋势. 肺癌分为小细胞肺癌 (small cell lung cancer) 和非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC), 后者占肺癌的 80% 左右, 包括鳞癌、腺癌及大细胞癌. 癌细胞的侵袭和转移是肿瘤治疗失败和病人死亡的主要原因之一. 上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 指出细胞发生 EMT 后, 细胞上皮表型标志 E-cadherin 表达

缺失, 细胞间粘附作用减弱, 癌细胞容易从原发部位脱落及获得转移和侵袭的能力, 形成远处转移并影响患者的生存率. 对 E-cadherin 的深入研究, 将给 NSCLC 转移机制的探索和其治疗带来新的突破.

1 E-cadherin 的结构和功能

E-cadherin 基因于 1983 年由 Damsay 等首先发现, 人类 E-cadherin 蛋白基因 CDH1 位于染色体

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81060189); 云南省自然科学基金资助项目 (2010ZC107)

[作者简介] 周喆焱 (1985~), 女, 云南昆明市人, 在读硕士研究生, 主要从事肺癌分子病理研究工作.

[通讯作者] 边莉. E-mail: bianli1976@sina.com

16 q22. 1, 全长 48 kb, 含有外显子 16 个, 内含子 15 个, 其表达产物 E-cadherin 蛋白是钙离子依赖的细胞间粘附分子, 属于 I 型钙粘蛋白超家族的单链跨膜糖蛋白, 分子量约 120 kD, 由 N- 端胞外区、膜区及 C- 端胞内区三部分组成, 集中表达于细胞连接的中心部位, 几乎在所有的上皮细胞表面都有表达. 其 N- 端位于胞外, 是与钙离子结合的靶位; C- 端位于胞内, 能与 catenin 结合形成连接复合物并参与细胞骨架的形成. 在钙离子参与下, 促进桥粒连接的形成, 介导同源细胞间的粘附.

生理条件下 E-cadherin 蛋白有调节细胞-细胞之间、细胞-基质之间的粘附, 维持细胞极性, 维持组织结构形态和完整以及参与分化调节等功能. E-cadherin 蛋白的表达下调可使同种细胞失去黏附作用, 导致正常组织不能发育成型; 在恶性肿瘤细胞中则出现细胞极性消失, 具备侵袭性生长的特性. 目前国内外的研究指出, E-cadherin 蛋白的正常表达与肿瘤的浸润和转移呈现负相关关系, 且主要与 NSCLC 的淋巴结转移有关, 并认为 E-cadherin 是肿瘤转移的抑制因子.

2 影响 E-cadherin 表达的因素

基因突变, 基因甲基化及 E-cadherin 基因转录抑制等因素都可以影响 E-cadherin 的表达.

2.1 基因突变

E-cadherin 基因发生点突变或基因缺失均可以导致 E-cadherin 分子表达水平的下降和功能结合区域的改变, 进而影响 E-cadherin 蛋白的功能, 使细胞间的粘附作用减弱.

2.2 基因甲基化

研究表明某些癌症相关基因的异常甲基化在人类癌症发生的早期就已经出现^[1]并贯穿疾病发生发展的全过程. 启动子区发生异常甲基化可引起该基因的转录抑制而导致该基因失活. CDH1 是编码 E-cadherin 蛋白的基因, CDH1 的失活在各种上皮源性的肿瘤中频繁发生, 其启动子区的甲基化与 E-cadherin mRNA 的表达减少有关^[2].

2.3 影响 E-cadherin 表达的因子

目前研究发现 miRNA, 转录调节因子, 抗粘附素及某些药物都可以影响 E-cadherin 的表达.

2.3.1 miRNA miRNA 被认为是细胞合成程序中的“调节阀”, 一种蛋白的表达可能被不同的 miRNA 调控. 如 miR-200c 可通过抑制转录因子 ZEB1 使 E-cadherin mRNA 表达上调^[3], 而 miR-23a

如果过表达则可以抑制 E-cadherin 表达而诱导 EMT 发生^[4].

2.3.2 转录抑制因子 目前研究表明影响 E-cadherin 表达的转录因子包括 Snail、Slug、ZEB、Twist 等. E-cadherin 蛋白编码基因 CDH1 被认为是锌指转录因子的直接作用靶点, Snail 和 Slug (又称 Snail2) 都属于锌指转录因子, 其主要通过锌指区域与 E-cadherin 基因启动子上的 E-box 序列结合而抑制该基因的转录. Twist 是高度保守的碱性螺旋-环-螺旋结构的转录因子, 其可能也是通过与 E-cadherin 基因启动子的 E-box 结合而抑制 E-cadherin 蛋白的表达^[5]. Kakhana 等^[6]将 ZEB1 和 ZEB2 基因同时敲除后, NSCLC 肿瘤细胞 H157 中的 E-cadherin mRNA 和蛋白质表达均呈现上调, 并且肿瘤细胞的 E-cadherin 蛋白表达也可以恢复, 二者可能通过调控 miRNA 影响 E-cadherin 的表达^[7].

2.3.3 抗粘附素 (dysadherin) 抗粘附素是一种新的肿瘤相关细胞膜糖蛋白, 可提示肿瘤细胞的侵袭性. 有学者发现抗粘附素的过表达常常与 E-cadherin 蛋白的低表达相伴出现, 并认为二者单独或同时检测可用于评估 NSCLC 患者的预后^[8]. 但也有学者指出, 尽管在 NSCLC I 期的患者组织中二者的表达有此消彼长的关系, 但抗粘附素的表达只影响 E-cadherin 蛋白的功能^[9]并不直接影响 E-cadherin 蛋白的表达^[10].

2.4 药物

Pioglitazone 是噻唑烷二酮类抗糖尿病药物, 属胰岛素增敏剂, 是过氧化物酶小体生长因子激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor- γ , PPAR- γ) 的合成配体, PPAR- γ 激活后有抗细胞增殖作用. Yoo^[11]等用 pioglitazone 刺激肿瘤细胞后发现随细胞在 pioglitazone 中的暴露时间延长, 细胞表面 E-cadherin 蛋白的表达增加, 推测 pioglitazone 可能参与了 E-cadherin 表达的调节.

3 E-cadherin 对 NSCLC 转移和靶向治疗的影响

肿瘤细胞从原发部位脱离是肿瘤发生侵袭和转移的第一步. 大量研究表明在恶性肿瘤的侵袭和转移过程中普遍存在 E-cadherin 的表达缺失或下调的现象, 且 E-cadherin 的表达还与肿瘤细胞的分化程度有关. Lin Q^[12]等在对 185 名经手术切除的 NSCLC I 期患者的组织中发现, E-cadherin 蛋白的表达与肿瘤的组织学类型、肿瘤大小及有无脏胸膜

粘连有关。其他研究也显示, E-cadherin 蛋白的表达与 NSCLC 细胞的分化程度、TNM 分期、有无淋巴结转移及患者的生存率有关^[2,13,14]。这些结果表明 E-cadherin 可能影响 NSCLC 肿瘤细胞转移和侵袭的过程, 而 NSCLC 的转移常常影响患者的治疗效果和患者的生存率。

目前关于 E-cadherin 的表达缺失与 NSCLC 患者的淋巴结转移的研究较多。临床上有一部分患者在肺癌标准治疗期间或治疗中后期会发生 NSCLC 的脑转移, Yoo^[11]等通过对同期诊断的 NSCLC 患者的原发肿瘤组织中 E-cadherin 的表达水平比较后发现, 原发组织中 E-cadherin 蛋白低表达者更容易发生 NSCLC 脑转移, 并指出 E-cadherin 蛋白水平有助于对 NSCLC 患者进行性脑转移的预测和监控。肿瘤细胞脱离原发组织, 经 EMT 作用侵袭组织像远处转移后, 必须经逆 EMT 作用 (mesenchymal-epithelial transition, MET) 才能在新的环境中继续生长形成转移瘤, 此过程中常常伴有 E-cadherin 蛋白的再表达, 故也有学者提出, E-cadherin 基因在原发瘤阶段是肿瘤的抑制因子而在肿瘤远处转移的过程中表现癌基因的作用^[5]。对 NSCLC 患者进行早期 E-cadherin 蛋白水平的检测可以预测 NSCLC 患者的预后和生存率, 但是尚不能将患者 E-cadherin 的表达水平作为判断其肿瘤转移程度的依据。

E-cadherin 的表达不仅影响肿瘤的转移还影响肺癌患者靶向药物的治疗效果。研究发现, 在 NSCLC 患者中细胞表面 E-cadherin 蛋白表达阳性者预后较好^[12,15]。长久以来 NSCLC 的治疗大都采取手术为主, 辅助放疗、化疗的综合性治疗, 近年来提出的分子靶向治疗方案给部分 NSCLC 患者带来了新的希望。表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 是一种具有酪氨酸激酶特性的生长因子受体, 与其配体表表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 结合后可以激活细胞的分裂和增殖。EGFR 主要表达于正常上皮细胞的表面, 在上皮源性的肿瘤中常呈现过表达。E-cadherin 和 EGFR 共同存在于细胞间的粘附小带区, EGFR 可通过调节 E-cadherin/catenin 复合体的功能影响肿瘤的转移和浸润; E-cadherin 可以通过与 EGFR 结合而降低 EGFR 与其配体 EGF 的亲合力, 抑制肺癌细胞增殖的激活^[16,17]。基因突变在影响肿瘤发生的同时也影响肿瘤的预后及癌细胞对药物的敏感性。表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂 (epidermal growth factor receptor tyrosin kinase

inhibitor, EGFR TKIs) -gefitinib 和 erlotinib 是目前治疗 NSCLC 晚期 EGFR 突变阳性的患者的一线药物, EGFR 相关的酪氨酸激酶就是此类药物作用的靶点。目前研究显示 NSCLC 患者, 尤其是在女性、非吸烟者、亚裔的肺腺癌患者中常出现 EGFR 突变伴 E-cadherin 蛋白高表达, 这些患者用 EGFR-TKIs 治疗的效果较好^[18], 同时也较容易在治疗后期对 EGFR-TKIs 产生获得性耐药而导致此类药物的治疗失败。癌细胞表面 E-cadherin 蛋白高表达者用 gefitinib 治疗效果比低表达者好, 且 E-cadherin 的阳性表达还可增加肿瘤细胞对 gefitinib 和 erlotinib 的敏感性^[19], E-cadherin 的表达水平有可能成为判断和预测 NSCLC 患者用 EGFR-TKIs 治疗效果的生物标志之一。

E-cadherin 的表达恢复可以使耐药的肿瘤细胞恢复对 EGFR-TKIs 的敏感性, 这一发现可能给 NSCLC 患者带来新的希望。Suda K^[20]等发现, 组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylase, HDAC) 抑制剂中 MS-275 可以恢复耐药细胞株 HCC4006ER 表面 E-cadherin 蛋白的表达并维持该细胞对 erlotinib 的敏感性。Huang 等^[21]发现甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX) 可以通过抑制 HDAC 的活性而恢复细胞表面 E-cadherin 的表达, 使癌细胞恢复对 EGFR-TKIs 的敏感性。这些研究表明, 恢复 E-cadherin 的表达有助于抑制肿瘤细胞的转移和侵袭, 同时也可以为肿瘤治疗后期获得性耐药的患者提供新的治疗方案。

4 结语

总之, E-cadherin 的表达异常不仅涉及肿瘤发展的各个阶段, 还影响抗肿瘤药物的治疗效果。目前影响 E-cadherin 表达的相关因子的具体靶点仍不明了, 抗黏附素影响 E-cadherin 的机制还不清楚。E-cadherin 影响 NSCLC 的转移和靶向治疗的具体机制尚不明确。对 E-cadherin 的深入研究将发现更多影响 E-cadherin 表达的因素及其影响机制, 有助于对 NSCLC 患者进行更全面有效的诊断和预后评估, 从而更有针对性的指导临床治疗, 提高 NSCLC 患者的生存率。

[参考文献]

- [1] VAISSIERE T, HUNG R J, ZARIDZE D, et al. Quantitative analysis of DNA methylation profiles in lung cancer identifies aberrant DNA methylation of specific genes and its association with gender and cancer risk factors [J].

- Cancer Res, 2009, 69(1):243–252.
- [2] ZHENG S Y, HOU J Y, ZHAO J, et al. Clinical outcomes of downregulation of E-cadherin gene expression in non-small cell lung cancer [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(4):1 557–1 561.
- [3] HURTEAU G J, CARLSON J A, ROOS E, et al. Stable expression of miR-200c alone is sufficient to regulate TCF8 (ZEB1) and restore E-cadherin expression [J]. Cell Cycle, 2009, 8(13):2 064–2 069.
- [4] CAO M, SEIKE M, SOENO C, et al. MiR-23a regulates TGF-beta-induced epithelial-mesenchymal transition by targeting E-cadherin in lung cancer cells [J]. Int J Oncol, 2012, 41(3):869–875.
- [5] WANG G, DONG W, SHEN H, et al. A comparison of twist and e-cadherin protein expression in primary non-small-cell lung carcinoma and corresponding metastases [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2011, 39(6):1 028–1 032.
- [6] KAKIHANA M, OHIRA T, CHAN D, et al. Induction of e-cadherin in lung cancer and interaction with growth suppression by histone deacetylase inhibition [J]. J Thorac Oncol, 2009, 4(12):1455–1465.
- [7] CEPPI P, MUDDLURU G, KUMARSWAMY R, et al. Loss of miR-200c expression induces an aggressive, invasive, and chemoresistant phenotype in non-small cell lung cancer [J]. Mol Cancer Res, 2010, 8(9):1 207–1 216.
- [8] MITSELOU A, BATISTATOU A, NAKANISHI Y, et al. Comparison of the dysadherin and E-cadherin expression in primary lung cancer and metastatic sites [J]. Histol Histopathol, 2010, 25(10):1 257–1 267.
- [9] NAM J S, HIROHASHI S, WAKEFIELD L M. Dysadherin: a new player in cancer progression [J]. Cancer Lett, 2007, 255(2):161–169.
- [10] ONO K, URAMOTO H, HANAGIRI T. Expression of dysadherin and cytokeratin as prognostic indicators of disease-free survival in patients with stage I NSCLC [J]. Anticancer Res, 2010, 30(9):3 273–3 278.
- [11] YOO J Y, YANG S H, LEE J E, et al. E-cadherin as a predictive marker of brain metastasis in non-small-cell lung cancer, and its regulation by pioglitazone in a preclinical model [J]. J Neurooncol, 2012, 109(2):219–227.
- [12] LIN Q, LI M, SHEN Z Y, et al. Prognostic impact of vascular endothelial growth factor-A and E-cadherin expression in completely resected pathologic stage I non-small cell lung cancer [J]. Jpn J Clin Oncol, 2010, 40(7):670–676.
- [13] SHIWU W U, LAN Y, WENQING S, et al. Expression and clinical significance of CD82/KAI1 and E-cadherin in non-small cell lung cancer [J]. Arch Iran Med, 2012, 15(11):707–712.
- [14] AL-SAAD S, AL-SHIBLI K, DONNEM T, et al. The prognostic impact of NF-kappaB p105, vimentin, E-cadherin and Par6 expression in epithelial and stromal compartment in non-small-cell lung cancer [J]. Br J Cancer, 2008, 99(9):1 476–1 483.
- [15] ASNAGHI L, VASS W C, QUADRI R, et al. E-cadherin negatively regulates neoplastic growth in non-small cell lung cancer: role of Rho GTPases [J]. Oncogene, 2010, 29(19):2 760–2 771.
- [16] MIYANAGA A, GEMMA A, ANDO M, et al. E-cadherin expression and epidermal growth factor receptor mutation status predict outcome in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib [J]. Oncol Rep, 2008, 19(2):377–383.
- [17] WU Y, LIU H B, DING M, et al. The impact of E-cadherin expression on non-small cell lung cancer survival: a meta-analysis [J]. Mol Biol Rep, 2012, 39(10):9 621–9 628.
- [18] DENG Q F, ZHOU C C, SU C X. Clinicopathological features and epidermal growth factor receptor mutations associated with epithelial-mesenchymal transition in non-small cell lung cancer [J]. Respirology, 2009, 14(3):371–376.
- [19] KOOK E H, KIM Y M, KIM H T, et al. Prognostic value of E-cadherin expression in non-small cell lung cancer treated with gefitinib [J]. Oncol Res, 2010, 18(9):445–451.
- [20] SUDA K, TOMIZAWA K, FUJII M, et al. Epithelial to mesenchymal transition in an epidermal growth factor receptor-mutant lung cancer cell line with acquired resistance to erlotinib [J]. J Thorac Oncol, 2011, 6(7):1 152–1 161.
- [21] HUANG Y T, HEIST R S, CHIRIEAC L R, et al. Genome-wide analysis of survival in early-stage non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(16):2 660–2 667.
- (2013-10-10 收稿)