

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.13.045

波形蛋白与肿瘤关系的研究进展*

范小英 左建宏 罗招阳[△] 郭东铭 文 容

(南华大学肿瘤研究所 湖南 衡阳 421001)

摘要: 波形蛋白是中间纤维蛋白的一种,参与细胞骨架与胞膜的形成。研究发现,波形蛋白在多种上皮癌中大量表达,如前列腺癌、乳腺癌及胃肠道肿瘤等,且参与这些肿瘤的发生发展过程,但是目前其具体作用机制尚不清楚。临床研究发现,波形蛋白能够作为肿瘤诊断与治疗的标志物,探讨波形蛋白分子机制研究及在肿瘤发生发展过程中的作用十分重要。本文主要就波形蛋白在几种肿瘤中的表达及其对肿瘤细胞增殖、迁移的作用进行综述。

关键词: 波形蛋白;肿瘤;治疗靶标

中图分类号: R730.231 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)13-2563-03

Research progress on the Relationship between Vimentin and Tumours*

FAN Xiao-ying, ZUO Jian-hong, LUO Zhao-yang, GUO Dong-ming, WEN Rong

(University of South China, Institute of Oncology, Hengyang, Hunan, 421001, China)

ABSTRACT: Vimentin was an intermediate filament protein, which was involved in the formation of the cytoskeleton and membrane. It had been found that vimentin abundantly expressed in a variety of epithelial cancers, such as prostate cancer, breast cancer and gastrointestinal tumors, and was involved in regulating the occurrence and development of these tumors, but the exact mechanism remained unclear now. The clinical studies had found that vimentin could be used as a marker for different tumors in clinic. So it was essential to explore the role and molecular mechanisms of vimentin in the occurrence and development of tumors. This article was aimed to review the expression and function of vimentin in several types of tumors, and its role in the diagnosis and treatment of tumors.

Key words: Vimentin; Cancer; Therapeutic agents

Chinese Library Classification: R730.231 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)13-2563-03

波形蛋白是间充质细胞中的一种中间纤维蛋白,主要表达于中胚层起源的细胞,作为一种重要的骨架蛋白维持细胞的完整性。近年的研究显示,波形蛋白参与肿瘤的发生和转移过程,在肿瘤细胞迁移、黏附、上皮间质化(EMT)及凋亡中均发挥一定的作用。波形蛋白在多种上皮癌中表达上调,如前列腺癌、乳腺癌及胃肠道肿瘤等,并与肿瘤细胞的增生、侵袭和恶性程度密切相关,但是其在肿瘤的发生发展过程中的作用尚不明确。本文将对波形蛋白在上皮癌及其他癌症中的表达及功能进行综述。

1 波形蛋白的生物学特性

1.1 波形蛋白的生理结构

波形蛋白 Vimentin 是一种进化上保守的中间纤维蛋白^[1],分子量约为 57ku,由 464 个氨基酸残基组成,包含头部的氨基酸 N 端、尾部的羧基端 C 端和两端之间的螺旋杆状区,其中螺旋杆状区包含有若干机构域的两个卷曲片段。编码人波形蛋白的基因位于染色体 10p13,其 DNA 全长约 10kb,cDNA 全长

1848bp,包含 9 个外显子,开放读码框架为 1401bp。研究表明,在小鼠发育过程中,波形蛋白表达从胚胎 8.5 天开始,主要是在原始阶段,而在成人仅限于中枢神经系统和肌肉结缔组织中的间质细胞。

1.2 波形蛋白与 EMT

近年许多研究的焦点集中在波形蛋白作为上皮细胞间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的标志物上。EMT 的主要特征是上皮细胞极性丧失的同时获得间质细胞的特性,存在于人体多种生理病理过程中,而 EMT 的这种特性是由波形蛋白辅助完成的。研究表明,波形蛋白在肿瘤 EMT 的过程中能够极大地改变细胞的形状并显著增加细胞活力^[2]。在乳腺癌的 EMT 过程中,沉默波形蛋白会降低乳腺癌的侵袭力的同时能够减少基底细胞样表型,包括 AXI、ITGB4 和 RAB25 等。Singh 等报道水飞蓟宾可以通过显著下调波形蛋白来抑制 EMT 的发生,进而抑制肿瘤侵袭和转移^[3]。因此,波形蛋白不但 是肿瘤细胞侵袭表型的指标,而且还影响肿瘤细胞的迁移能力。

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81272960),湖南省科技厅项目(2013WK2010);

湖南省卫生厅项目(B2012-047)和湖南省教育厅项目(12C0343)

作者简介:范小英(1982-),女,硕士研究生,医师,研究方向:临床病理, E-mail: 1726957991@qq.com

△ 通讯作者:罗招阳(1952-),男,教授,研究方向:临床病理, E-mail: 1637790824@qq.com

(收稿日期:2013-11-12 接受日期:2013-12-11)

2 波形蛋白与不同肿瘤的关系

2.1 波形蛋白与胃肠道癌

研究发现,波形蛋白能够在啮齿动物胰管样细胞中表达,且从胚胎 E12.5 期已开始,在出生后达到峰值^[4]。实验表明,波形蛋白的表达能增强胰腺癌细胞的侵袭力,当用特异性 siRNA 沉默波形蛋白时,胰腺癌细胞的侵袭力明显降低^[5]。但是目前关于波形蛋白对胰腺癌侵袭的作用机制尚未完全明了,有人推测 MBD1 (Methyl-CpG-binding domain protein 1) 抑制甲基化启动子的转录,能够调控波形蛋白在胰腺癌中的表达^[6]。此外,波形蛋白的表达与大肠癌的关系也十分密切,波形蛋白高表达能够增强大肠癌细胞的侵袭和迁移能力;而用 siRNA 沉默波形蛋白的表达后,大肠癌细胞的侵袭及迁移能力下降达 70% 左右^[7]。但是相反的,高表达的波形蛋白却可以降低肝癌细胞的增殖和侵袭能力。因此,波形蛋白与胃肠道肿瘤的发生发展的关系密切,值得深入研究。

2.2 波形蛋白与乳腺癌

波形蛋白在多种侵袭性乳腺癌细胞系中均呈高表达,如雌激素受体水平低的高分化导管癌^[8]。研究表明,波形蛋白在乳腺癌中的高表达与乳腺癌细胞的侵袭和转移密切相关。人乳腺癌细胞系 MCF-7 是一种非侵袭性的癌细胞,当上调波形蛋白在 MCF-7 细胞中的表达时,其运动和侵袭能力都明显增强。更有趣的是,波形蛋白在伤口边缘的人正常乳腺细胞 MCF-10A 中也呈高表达,并且其可依赖表皮生长因子 EGF 促进细胞增殖和迁移^[9]。因此,进一步明确波形蛋白在人乳腺癌中的作用及机制将有助于临床乳腺疾病的诊断和治疗。

2.3 波形蛋白与中枢神经系统肿瘤

波形蛋白在正常人大脑的内皮细胞中呈低表达,但是在室管膜细胞、脉络丛、脑膜细胞和一些软膜下细胞中却呈中高表达。研究发现,这可能与细胞的密度和放疗情况密切相关^[10]。如在神经胶质瘤中,波形蛋白主要表达在低密度培养的细胞中,而神经鞘瘤和神经纤维瘤中波形蛋白也有表达。因此,进一步阐明波形蛋白与中枢神经系统肿瘤的关系,尤其是波形蛋白的表达与放疗的关系,对中枢神经系统肿瘤的治疗有着重要意义。

2.4 波形蛋白与肺癌

波形蛋白在胎儿支气管上皮中有表达,而在成人支气管上皮细胞中其表达主要局限于基底细胞和柱状细胞内^[11]。聚 ADP 核糖聚合酶 Poly(ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1), PARP-1 是一种广泛存在于细胞内的聚合酶,具有蛋白修饰和核苷酸聚合作用并参与细胞 DNA 损伤后的修复,紧挨波形蛋白的启动子区域,并能诱导波形蛋白在肺癌细胞中呈差异表达。除了探讨波形蛋白的表达与肺癌的发生发展的关系外,研究者们也开始聚焦于将波形蛋白应用到肺癌的临床诊断与治疗中。另一研究发现糖化波形蛋白在人肺腺癌中呈下调,可能作为肺癌诊断和治疗的新的生物标志物^[12]。

2.5 波形蛋白与其他癌症

现已发现波形蛋白在其他癌症中也呈高表达,如宫颈癌、肾透明细胞癌、某些类型淋巴瘤、乳头状甲状腺癌和子宫内膜癌^[13]。在不同肿瘤细胞系和组织中,高表达波形蛋白与肿瘤细胞

生长、侵袭和迁移有着密切关系,但是其相关机制有待进一步明确。评估波形蛋白在正常和肿瘤组织中的表达模式对肿瘤的诊断和预后有很大的价值。因此,阐明波形蛋白在恶性肿瘤发生发展中的作用以及探讨其更多与临床诊断和治疗的相关技术有着非常重要的意义,开发与波形蛋白相关的技术和仪器使得波形蛋白有望成为许多恶性肿瘤的临床生物标志物。

3 波形蛋白作为抗肿瘤靶点的潜力

早期的研究发现,缺损波形蛋白不会影响细胞形状,且波形蛋白缺陷小鼠的结构和生理学特性也没有表现出明显变化。但是,近几年来研究发现波形蛋白参与细胞增殖、黏附、迁移和凋亡等过程并且影响肿瘤的发生、发展。例如波形蛋白缺陷的细胞因 DNA 合成减少而增殖速度明显减慢^[14]。统计学研究发现,临床肿瘤患者的波形蛋白表达水平不同,患者要采用不同治疗药物,这可能是由于波形蛋白表达的直接或间接作用结果。因此,进一步明确波形蛋白在肿瘤中的表达和功能,有助于将波形蛋白应用于抗肿瘤转移的研究和治疗中。

波形蛋白在肾嗜酸细胞腺瘤中呈显著灶状分布这一特点可以为肾脏肿瘤鉴别诊断提供诊断依据^[15]。由于波形蛋白在胰腺癌中表达比其他肿瘤多 3 倍,而波形蛋白抗原亚型却是波形蛋白的 5-10 倍之多,有人推测波形蛋白抗原亚型产生的自身抗体可以应用于胰腺癌早期诊断中。研究表明早期大肠癌中发现甲基化波形蛋白,因此,开发高灵敏度检测仪器筛查临床血清和粪便样本可以用于大肠癌的早期诊断或预测复发情况^[16]。此外,波形蛋白在临床抗肿瘤治疗中也可能发挥重要作用,特异性磷酸化波形蛋白的表达与非浸润性脑膜瘤相关性较大,利用其可以鉴定脑膜瘤细胞的迁移能力和脑膜瘤类型并为肿瘤患者提供个体化治疗^[17]。高表达波形蛋白可以作为原发黑色素瘤的诊断标记物并能预测其血道转移情况,进而评估其预后^[18]。由于波形蛋白在肺癌细胞株中呈差异表达,因而可以利用其来预测非小细胞肺癌 NSCLC 患者的手术生存期^[19]。

目前,也有很多研究聚焦于开发以波形蛋白为靶点的抗肿瘤药物。肿瘤和血管生成抑制剂刺蒺藜素 A (withaferin-A, WFA),是从印度人参中提取的生物活性化合物,诱导凋亡的作用在有波形蛋白表达的细胞中更明显,而在沉默波形蛋白的细胞中的效果不明显^[20],因而降解结合 WFA 的波形蛋白会导致肿瘤细胞凋亡从而发挥抗肿瘤作用。研究表明,沙利霉素通过抑制细胞增殖、侵袭和迁移的能力起到抗癌作用,尽管此过程中波形蛋白的作用机制仍不明确,但是可以确定其可以导致 CD133 阳性大肠癌细胞中波形蛋白水平明显降低^[21]。寡聚核苷酸适配子在化学修饰后表现出的高度特异性结合可用于提高抗癌疗效,表明波形蛋白特异性结合的寡聚核苷酸适配子在癌症治疗领域中将会有很大价值^[22]。这些药物的靶标目前已经在体内测试,均没表现出明显毒性,表明这些治疗方式在波形蛋白表达的肿瘤细胞中比正常间质细胞更具特异性。其原因可能是:其一,正常细胞中波形蛋白的表达水平比上皮间质转化细胞更低;其二,波形蛋白在肿瘤细胞内的定位不一样;其三,波形蛋白在肿瘤细胞中有变异;此外,波形蛋白特异性抗体可以为肿瘤部位直接提供抗癌药。因此,在不同类型癌症治疗中,检测波形蛋白表达谱比鉴别波形蛋白定位和不同亚型更为重要,

也能更好地阐明新治疗的发展,但是目前以波形蛋白作为抗癌靶标仍有很多难题需要克服。

4 展望

波形蛋白的高表达与多种肿瘤的侵袭和转移有关,但目前大部分关于波形蛋白研究都是集中在探讨其在细胞内的功能,细胞外/细胞表面波形蛋白的功能仍未明确。此外,波形蛋白与丙型肝炎、类风湿关节炎、白内障和肿瘤的发生相关,进一步阐明其机制有助于这些疾病的临床诊断和治疗。波形蛋白制成的特定化学抑制剂和新的治疗因子可以指导波形蛋白结合其他抗癌试剂,包括抗体/多肽类/核酸适合体/小分子干扰RNA。因此,波形蛋白可能是多种肿瘤的潜在治疗靶点,并且有望成为肿瘤临床诊断和预后评估的新标准。

参考文献(References)

- [1] Masashi Murakami, Kiyomi Imabayashi, Atsushi Watanabe, et al. Identification of Novel Function of Vimentin for Quality Standard for Regenerated Pulp Tissue [J]. Journal of Endodontics, 2012,38 (7): 920-926
- [2] Ismail Ahmed Ismail, Hye Sook Kang, Heon-Jin Lee, et al. 2-Hydroxycinnamaldehyde inhibits the epithelial-mesenchymal transition in breast cancer cells [J]. Breast Cancer Research and Treatment, 2013,137 (3):697-708
- [3] Singh RP, Raina K, Sharma G, et al. Silibinin inhibits established prostate tumor growth, progression, invasion, and metastasis and suppresses tumor angiogenesis and epithelial-mesenchymal transition in transgenic adenocarcinoma of the mouse prostate model mice [J]. Clin Cancer Res, 2008,14:7773-7780
- [4] Di Bella A, Regoli M, Nicoletti C, et al. An appraisal of intermediate filament expression in adult and developing pancreas: vimentin is expressed in alpha cells of rat and mouse embryos [J]. J Histochem Cytochem, 2009,57:577-586
- [5] Sun S, Poon RT, Lee NP, et al. Proteomics of hepatocellular carcinoma: serum vimentin as surrogate marker for small tumors (< or =2 cm) [J]. J Proteome Res, 2010, 9(4): 1923-1930
- [6] Li ZM, Wen YJ, Yang HB, et al. Enhanced expression of human vimentin intermediate filaments in hepatocellular carcinoma cells decreases their proliferative and invasive abilities in vitro [J]. China's Journal of Tumor, 2008,30:408-412
- [7] Bo Ra Kim, Young Keul Jeon, Myeong Jin Nam. A mechanism of apigenin-induced apoptosis is potentially related to anti-angiogenesis and anti-migration in human hepatocellular carcinoma cells [J]. Food and Chemical Toxicology, 2011,49 (7):1626-1632
- [8] I. S. Chernouvanenko, An. A. Minin, A. A. Minin. Role of vimentin in cell migration [J]. Russian Journal of Developmental Biology, 2013,44 (3):144-157
- [9] Haudenschild Dominik R, Chen Jianfen, Pang Nina, et al. Vimentin contributes to changes in chondrocyte stiffness in osteoarthritis [J]. Journal of Orthopaedic Research, 2010,29 (1): 20-25
- [10] Trog D, Yeghiazaryan K, Schild HH, et al. Up-regulation of vimentin expression in low-density malignant glioma cells as immediate and late effects under irradiation and temozolomide treatment [J]. Amino Acids, 2008,34:539-545
- [11] Laura M. Icenogle, Shawna M. Hengel, Lisette H. Coyne, et al. Molecular and Biological Characterization of Streptococcal SpyA-mediated ADP-ribosylation of Intermediate Filament Protein Vimentin [J]. Journal of Biological Chemistry, 2012,287 (25): 21481-21491
- [12] Rho JH, Roehrl MH, Wang JY. Glycoproteomic analysis of human lung adenocarcinomas using glycoarrays and tandem mass spectrometry: differential expression and glycosylation patterns of vimentin and fetuin A isoforms [J]. Protein J, 2009,28:148-160
- [13] Williams AA, Higgins JP, Zhao H, et al. CD 9 and vimentin distinguish clear cell from chromophobe renal cell carcinoma [J]. BMC Clin Pathol, 2009, 9:9
- [14] Laura M. Icenogle, Shawna M. Hengel, Lisette H. Coyne, et al. Molecular and Biological Characterization of Streptococcal SpyA-mediated ADP-ribosylation of Intermediate Filament Protein Vimentin. [J] Journal of Biological Chemistry, 2012,287 (25): 21481-21491
- [15] Hes Juncheng, Xu Gang, Wu Mingfu, et al. Over expression of vimentin contributes to prostate cancer invasion and metastasis via src regulation [J]. Anticancer Res, 2008, 28: 327-334
- [16] Shirahata A, Sakata M, Sakuraba K, et al. Vimentin methylation as a marker for advanced colorectal carcinoma [J]. Anticancer Res, 2009,29:279-281
- [17] Bouamrani Ali, Ramus Claire, Gay Emmanuel. Increased phosphorylation of vimentin in noninfiltrative meningiomas [J]. PLoS One, 2010,5(2),e9238
- [18] Li M, Zhang B, Sun B, et al. A novel function for vimentin: the potential biomarker for predicting melanoma hematogenous metastasis [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2010, 29: 109
- [19] 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, 99:1476-1483
- [20] Lahat G, Zhu QS, Huang KL, et al. Vimentin is a novel anti-cancer therapeutic target insights from in vitro and in vivo mice xenograft studies [J]. PLoS One, 2010,5:e10105
- [21] Dong TT, Zhou HM, Wang LL, et al. Salinomycin Selectively Targets 'CD133+' Cell Subpopulations and Decreases Malignant Traits in Colorectal Cancer Lines [J]. Ann Surg Oncol, 2011: 1797-1804
- [22] Bouchard PR, Hutabarat RM, Thompson KM. Discovery and development of therapeutic aptamers [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2010, 50:237-257