维普资讯 http://www.cqvip.com

434-436 肿瘤侵袭 肿瘤转移、细胞外基质 (39)

文章编号：0253-3626(2000)04-0434-03

肿瘤细胞外基质及其受体相关性

张 婷 综述；薛亚梅，屈 谦 审校
（重庆医科大学第二临床学院肺科 重庆 400010）

R73-37

中国图书分类法分类号：R733.37 文献标识码：B 收稿日期：1999-03-30

肿瘤的侵袭和转移是成功治疗肿瘤的最大障碍。越来越多的研究表明肿瘤细胞与细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)及其受体(含CAMs)，尤其是与基底膜的相互作用是侵袭转移过程的特征[1]。

1 细胞外基质分类及性质[2]

ECM是胶原蛋白和弹性蛋白的复合网络，包埋在蛋白多糖和糖蛋白组成的弹性物质中，主要分成胶原、糖蛋白、蛋白多糖三类。根据分布，胶原可分为：①间质胶原(Ⅰ,Ⅱ,Ⅲ型)，主要分布在细胞或组织间以及结缔组织的间质中；②基膜胶原(Ⅳ型为主)，以网状分布在基膜中；③细胞外胶原(Ⅴ,Ⅶ型等)，可作为细胞外骨架。糖蛋白(Glycoprotein)包括纤维连接蛋白(fibronectin，FN)、层粘蛋白(laminin，LN)以及玻璃粘附蛋白(vitronectin，VN)、凝血酶敏感蛋白(thrombospondin，TS)、内肌动蛋白(entatin)、内皮连接蛋白(nidogen)等。细胞接触细胞外基质主要是通过糖蛋白接触因子如FN、LN[3]。FN主要分布在间质中，是构建间质的主要糖蛋白。分子有5个功能区，可结合一个或多个纤维蛋白、胶原或细胞等。LN几乎分布在所有基膜中，是构建基膜的主要成分。分子内有与Ⅳ型胶原、硫酸类肝素蛋白多糖、内皮连接蛋白等结合的位点，且同一多肽链可有多个不同的结合位点，而同一位点又可与多种不同的成分或受体结合。LN是细胞粘附基膜的主要连接物。蛋白多糖则可分为四类：硫酸肝素/硫酸类肝素、硫酸软骨素或硫酸皮肤素、硫酸角质素、透明质酸等。它们以各种不同形式与其他ECM成分如Ⅳ型胶原，LN、内肌动蛋白及CAMs等相互作用或连接，具有很强的异质性。

2 细胞外基质受体及性质

已证实ECM与细胞的相互调控作用，主要是通过细胞膜上的ECM受体介导完成。在众多受体中则主要为粘附分子。粘附分子种类繁多，包括选择素(Selectin)家族。整合素(Integrin)家族。免疫球蛋白超家族(Immunoglobulin superfamily，IGSF)和钙依赖粘附素(Cadherin)家族以及有些尚未归类的分子如CD44，CD36等。在肿瘤细胞表面可表达特殊的LN受体(LN结合蛋白LBP-32/67)[4,5]。选择素家族包括P、E、L-Selectin等单链跨膜糖蛋白。其所识别的结构为其配体上的SLe^x和SLe^a以及与两者相关的寡聚糖。熟知L-selectin的作用是调节白细胞与内皮细胞的粘附，其配体已广泛存在于内皮细胞，现发现造血祖细胞亦存在其配体[6]。整合素家族是一组细胞表面糖蛋白受体。所有整合素均为α，β亚单位非共价键结合的异二聚体，至少有14种α和8种β的亚单位被确定，结合产生至少20种不同的整合素[7]。根据β亚单位的不同，可以分为三个亚家族：VLA亚家族，或称β_1亚家族，至少包括晚期表达抗原(very late antigen)VLA-1-6；白细胞整合素亚家族，或称β_2亚家族，包括淋巴细胞功能相关抗原-1(LFA-1)、Mac-1(macrophage-1，即Ⅲ型补体受体CR3)和P750，95(粒、单核细胞CD11/CD18，Leu-M5)等；细胞粘附素亚家族，或称β_3亚家族，有体外粘连蛋白受体和血小板糖蛋白ⅡIb/IIIb两个成员。免疫球蛋白超家族(IGSF)绝大多数为细胞外区含有一个至数个IG样功能区的跨膜蛋白。IGSF成员众多，其中细胞间粘附分子-1～3(ICAM-1～3)均为LFA-1的配体。ICAM-1可结合Mac1迅速上调ICAMs，目前认为ICAM-3在最初免疫反应中是LFA1的主要配体，尔后为ICAM-1所替代，ICAM-3不仅是粘附分子亦是重要信息分子[8]。血管粘附分子-1(VCAM-1)是VLA-4的配体，多介导Ca^{2+}非依赖性细胞间粘附反应，癌胚抗原(CEA)和DCC(deleted in colon cancer)属此类。DCC是肿瘤抑制基因，位于染色体18q上，编码产物为粘附分子。钙依赖粘附素家族至少包括E-Cad(见于成年上皮细胞)，N-Cad(见于成年神经和肌肉组织)和P-Cad(主要见于胎盘和上皮组织，但也可在发育阶段见于其他组织)等

作者介绍：张 婷（1970- ），女，主治医师，硕士

维普资讯 http://www.cqvip.com

亚类。还发现一些新成员如:V-、M-、B-、R-、T-Cad等，与整合素一样，Cad可与微丝和中间丝相连。CD44是一类具有高度异质性的单链跨膜糖蛋白。CD44为透明质酸的一种受体，一般依是否存在胞外可变区，将不含可变区的CD44分子称为标准CD44(CD44s)，而含有不同可变区的CD44分子称为CD44拼接变异体(CD44v)。

3 CAMs与ECM、肿瘤细胞间粘附作用联系

CAMs为ECM的受体，而ECM则为CAMs的配体(ligand)，介导细胞与细胞或细胞与基质间的相互识别和作用的分子基础是CAMs及其配基间的结合[9]。现已证实，整合素等与ECM分子结合主要是通过识别后者分子中特定氨基酸序列，如RGD(精-甘-天门冬)或其他活性部位予以完成。还发现FN、VN、LN及纤维蛋白原(Fibrinogen，FB)等ECM成分也均含有RGD活性结构。而Cad则利用其胞外结构中的HAV(组-丙-缬)序列来识别和介导同种细胞间的粘附反应[10]。此外整合素等分子中还具有多个分布在不同细胞或ECM成分中的结合配体，而许多ECM分子也可结合多个整合素。这样，细胞与细胞或细胞与基质间信息传递就因其不同组合而变得丰富多彩和精确特异。恶性肿瘤或转化细胞的发生发展过程，也大多伴有CAM或其配基的变化[11,12]。当整合素与ECM及其抗体结合[12]，胞内pp125FAK被激活，促进肿瘤细胞转移，通过对不同组织RNA分析发现pp125FAK与肿瘤转移呈正相关[13]。实验表明12(S)-羟基花生四烯酸(12(S)-HETE)助长B16a无黑色素性黑色素瘤细胞在FN上的时间依赖性扩布存在pp125FAK的酪氨酸磷酸化以及酪氨酸激酶依赖的灶性粘附信息的参与[14]。pp125FAK，即局灶性粘附激酶(focal adhesion kinase)，其本身是一种酪氨酸激酶，且为v-src基因编码蛋白的作用底物，在细胞与ECM分子作用或整合素与其抗体结合时，其酪氨酸发生磷酸化，因此，由v-src或细胞粘附所导致的FAK磷酸化均能提高其激酶活性[15,16]，后者再作用于丝氨酸苏氨酸激酶(MAPK)等和磷酸酶，最终致某些关键转录子磷酸化水平的改变及相关基因的表达[17]。另外，RCT肉瘤细胞，黑色素瘤细胞粘附于LN和FN可引起72KDⅣ型胶原酶的分泌增加，并与侵袭转移能力呈正相关[18]。瘤组织中整合素如$\alpha_{IIb}\beta_3$、$\alpha_L\beta_4$、$\alpha_4\beta_1$、$\alpha_5\beta_1$、$\alpha_6\beta_1$、$\alpha_v\beta_3$表达增多[12]，与其配体纤维素、ICAM-1、ICAM-2、VCAM-1、FN、LN、VN结合可增加瘤细胞与内皮及其基质膜的粘附促进转移。整合素并非简单的Velcro样方式使细胞与基质结合，也作为重要的信息分子，早期使细胞缩合成灶性接触，与基质构成固定联系，并将信号转运复合物分散在细胞浆表面，大量生长因子通过自分泌或旁分泌形式产生，活化细胞运动的胞内机制，有两类受体参与调节细胞移动性，即结合特殊的细胞外粘附分子的整合素受体和结合特殊配体的生长因子受体[19]。一般来说，LN受体如非整合素受体LBP67和整合素$\alpha_6\beta_1$，$\alpha_6\beta_4$，$\alpha_7\beta_1$增强细胞运动和转移;FN受体如整合素$\alpha_5\beta_1$与转移呈负相关。例如恶性黑色素瘤的细胞外基质LN的受体为整合素$\alpha_7\beta_1$，而$\alpha_7\beta_1$在恶性黑色素瘤中表达增加并与LN结合则使得其肿瘤细胞转移性加强；在乳腺癌组织中基质FN的受体为整合素$\alpha_5\beta_1$，而$\alpha_5\beta_1$在乳腺癌中的表达减低同样可以加强癌细胞的转移性能。与肿瘤细胞恶性表型有关的粘附分子见表1[20]。

总之，肿瘤转移机制中的肿瘤细胞粘附性已得以证明，为临床上使用药物干扰细胞外基质的产生及其受体（包括CAMs）的表达，应用药物或竞争性抑制剂破坏CAMs与ECM、肿瘤细胞间的粘附作用等工作阻断肿瘤细胞转移提供了可能性。然而，肿瘤的转移是多因素影响下的多步骤的复杂过程，进一步的深入探讨有助于肿瘤转移机制的阐明。

参 考 文 献

[1] Aznavoorian SN, Murphy AN,Stetler-stevenson WG. Molecular aspects of tumor cell invasion and mestastasis[J]. Cancer 1993;71(4):1368-1383.

[2] 周 同，宋长玲，汤雪明. 细胞外基质研究的某些进展[J]. 生命科学，1995:7(1):1-4.

[3] Liotta LA,Rao LN.Barsky SH.Tumor invasion and the extracellular matrix[J]. Laboratory Investigation 1983;49(6):636-649.

[4] Hand PH,Thor A,Schlom J,et al.Expression of laminin receptorin normal and carcinomatous human tissues as defined by a monoclonal antibody[J].Cancer Res 1985;45:2713-1907.

[5] Yow H,Wong JM,Chen HS,et al.Increased mRNA expression of a laminin binding protein in human colon carcinoma: complete sequence of a full length cDNA encording the protein[J]. Proc Natl Acad Sci USA 1988;85:6394-6398.

[6] Sackstein R. Expression of a L-selectin ligand on hematopoietic progenitor cells[J].Acta Haematol 1997;97(1-2):22-28.

[7] Hynes RO. Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion[J].Cell 1992;69:11-25.

维普资讯 http://www.cqvip.com

[8] Simmons DL. The role of ICAM expression in immunity and disease[J] .Cancer Surv 1995;24:141-155.

[9] el Sabban ME.Pauli BU.Adhesion-mediated gap junctional communication between lung-metastatic cancer cells and endothelium[J]. Invasion Metastasis 1994-95;14(1-6)164-176.

[10] 方伟岗. 肿瘤细胞侵袭转移的分子生物学基础[J]. 中华医学杂志, 1994;74(7):447-450.

[11] Zhu DZ.Cheng CF.Pauli BU. Mediation of lung metastasis of murine melanomas by a lung-specific endothelial cell adhesion molecule[J].Proc Natl Acad Sci USA 1991;88(21):9568-9572.

[12] 段德义，高 进. 细胞粘附及其信息传递在肿瘤侵袭转移中的作用[J]. 国外医学生理、病理科学与临床分册, 1996;16(40:209-212.

[13] Weiner TM.Liu ET.Craven RJ.Cance WG. Expression ot focal adhesion kinase gene and invasive cancer[J].Lancet. 1993;342:1024-1025.

[14] Tang DG,Tarrien M,Dobrzynski P, Honn KV.Melanoma cell spreading on fibronectin induced by 12(s)-HETE involves both protein kinase C and protein tyrosine kinase-dependent focal adhesion formation and tyrosine phosphorylation of focal adhesion kinase(pp125FAK) [J].J Cell Physiol 1995 ;165(2):291-306.

[15] Ruoslahti E,Reed JC. Anchorage dependence integrins and opoptosis. Cell 1994;77:477.

[16]Leavesley DL,Schwartz MA,Rosenfeld M,et al. Integrin β1- and β3-mediated endothelial cell migration is triggered through elistinct signaling mechanisms[J]. J Cell Biol 1993;121:163.

[17] Guan JL.Shalloway D. Regulation of focal adhesion associated protein tyrosine kinase by both cellular adhesion and oncogenic transformation [J].Nature 1992;358:690.

[18] Sefter REB,Sefter EA,Stetler-stevenson WG,Hendrix MC. The 72KD type IV collagenase is modulated via differential expression of α3β3 and α5β1 integrins during human melanoma cell invasion[J].Cancer Res 1993 ;53:3411-15.

[19] Matsumoto K,Zioher BL,Yao DC,Kramer RH.Growth factor regulation of integrin-mediated cell motility[J]. Cancer Metastasis Rev 1995;14(3) :205-17.

[20] Honn KV.Tang DC.Adhesion molecules and tumor cell interaction with endothelium and subendothelial matrix [J]. Cancer.

(上接第433页)

物体内诱导产生高水平的保护性抗体、可有效抵抗超抗原的再次攻击。但此疫苗的毒性仍过大，用量加大可致动物死亡。因此，通过大量诱变及动物实验研究，获得毒性更低、免疫原性优良的超抗原疫苗将成为以后的研究方向[11~13]。

近年来分子免疫学所取得的进展远不止这些、随着先进技术及理论进一步应用于儿科免疫学研究，相信在不久的将来会给儿科疾病的发病机制和诊治手段带来巨大的变革。

参 考 文 献

[1] Smith, CI and Vihinen M. Immunodeficiency mutationdatabase-a new research tool [J].Immunology Today 1996;17:495-496.

[2] Sullivan KE, Mullen CA, Blease RM, et al. A multiinstitutional survey of the Wiskott-Aldrich syndrome [J]. J Pediatr 1994;125:876-885.

[3] Symons M, Derry JMJ, Karlak B, et al. Wiskott-Aldrich syndrome protein, a novel effector for the GTPase CD 42Hs, is implicated in actin polymerization [J].Cell 1996;125:723-734.

[4] Villa A, Notarangelo L, Macchi P, et al. X-linked thrombocytopenia and Wiskott-Aldrich syndrome are allelic diseases with mutations in the WASP gene [J].Nat Genet 1995;9:414-417.

[5] Kolluri R, Shehabeldin A, Peacacke M, et al. Identification of WASP mutations in patients with Wiskott-Aldrich syndrome and isolated thrombocytopenic reveals allelic heterogenecity at the WAS locus [J]. Hum Mol Genet 1995;4:1119-1126.

[6] Wengler GS, Notarangelo LD, Berardelli S, et al. High prevalence of nonsense, frame shift, and splice-site mutations in 16 patients with full-blown Wiskott-Aldrich syndrome [J].Blood 1995;86:3648-3654.

[7] Zhu Q, Zhang M, Blease RM, et al. The Wiskott-Aldrich syndrome and X-linked congenital thrombocytopenia arecaused by mutations of the same gene [J]. Blood 1995;86:3797-3804.

[8] Beverley PCL. Vaccine immunity [J]. Immunology Today 1997;18(9):413-415.

[9] Medd PG and Woodhead VE. Towars a new horizon [J]. Immunology Today 1997;18(11):516-518.

[10] Tighe H, Corr M, Roman M et al. Gene vaccination: plasmid DNA is more than just a blueprint [J]. Immunology Today 1998;19(2):89-97.

[11] Silverman GJ. B-cell superantigens [J]. Immunology Today 1997;18(8):379-386.

[12] Woodland DL, Wen R, Black MA, et al. Why do superantigens care about peptides? [J].Immunology Today 1997;18(1):19-22.

[13] Schiffenbauer J, Soos J, Johnson H. The possible role of bacterial superantigens in the pathogenesis of autoimmune disorders [J]. Immunology Today 1998;19(3):117-120.