

LMTK3 在恶性肿瘤中的研究进展

金 红 孙迎燕 武 艳 陈宏娟 李荣辉

摘 要 狐猴酪氨酸激酶-3(LMTK3)是丝氨酸-苏氨酸-酪氨酸激酶家族成员之一,LMTK3 基因是新发现的癌症相关基因,最新研究表明其在多种恶性肿瘤中高表达,它的高表达与多种肿瘤的发生、发展及预后有关,对于 LMTK3 基因在恶性肿瘤中的研究还很少。

关键词 狐猴酪氨酸激酶-3 雌激素 乳腺癌

[中图分类号] R73 [文献标识码] A

癌症成为人类死亡的主要疾病之一,最近几年发生率逐年上升,并且呈年轻化趋势,因此研究癌症相关基因,寻找治疗癌症的药物新靶点是全人类研究的重大课题。最新研究发现,LMTK3 基因在多种恶性肿瘤组织中高表达,它能调节雌激素的作用,与内分泌抵抗作用有关,现将 LMTK3 与癌症之间关系的研究进展做一简要综述。

一、LMTK3 与乳腺癌

在乳腺癌中,雌激素信号路径是已知的最重要的致癌路径,通过调节 ER α 来治疗乳腺癌,但仍没有特异的调节靶点,使乳腺癌术后复发率仍很高,因此寻找新的药物靶点来治疗乳腺癌已经成为研究的热点和重点^[1,2]。2011 年,Giamas^[3]通过基因沉默技术,研究了与乳腺癌发病机制中密切相关的雌激素受体(ER),研究发现,最有效的调节雌激素受体 α (ER α) 活性的是 LMTK3, LMTK3 通过减少蛋白激酶 C(PKC)的活性起作用,磷酸化蛋白激酶 B(PKB 或 AKT),磷脂酰肌醇 3-激酶(PI₃Ks) 1A 型 PI₃K 和其下游分子蛋白激酶 B(PKB 或 AKT)所组成的信号通路与人类肿瘤的发生发展密切相关。该通路调节肿瘤细胞的增殖和存活,其活性异常不仅能导致细胞恶性转化,而且与肿瘤细胞的迁移、黏附、肿瘤血管生成以及细胞外基质的降解等相关,目前以 PI₃K-AKT 信号通路关键分子为靶点的肿瘤治疗策略正在发展中。在体外实验研究中,LMTK3 能磷酸化 ER α ,防止 ER α 蛋白酶体降解。在细胞水平研究中,沉默 LMTK3 基因后,使 ER α 阳性的乳腺癌细胞增殖受抑制,而对 ER α 阴性的乳腺癌细胞不起作用,可见

LMTK3 对 ER α 的活性起调节作用。LMTK3 表达量及内含子多态性与乳腺癌的无病生存率密切相关,并且能预测对内分泌治疗的反应,这些发现都表明 LMTK3 是乳腺癌治疗的新靶点。为了检测 LMTK3 蛋白表达水平与乳腺癌临床结果之间的重要联系,研究了 LMTK3 甲基化作用对基因转录和翻译的作用。研究结果表明甲基化作用在 LMTK3 表达中不起重要作用。在对同一群体的研究中,测定了 LMTK3 多态性与乳腺癌的关系,LMTK3rs8108419 GG 或 AG 及 LMTK3rs9989661TT 等位基因与肿瘤复发的低风险相关。在多变量分析研究中表明,LMTK3 多态性是一个独立的预后因子,与无病生存率和整体生存率相关。在体外试验研究中,通过免疫组化分析技术,LMTK3 蛋白表达缺失的乳腺癌细胞,肿瘤细胞生长明显受抑制^[4,5]。

LMTK3 在乳腺癌组织中高表达,它能调节雌激素的作用,与内分泌抵抗作用有关,有望成为乳腺癌治疗的新靶点,为乳腺癌治疗提供了新的希望,Giamas 认为,可以试着设计特异的对抗 LMTK3 酶的抑制子,来阻止 LMTK3 在乳腺癌模型中的表达,通过抑制 LMTK3 表达减少肿瘤大小。

二、LMTK3 与胃癌

胃癌在世界上是仅次于肺癌而引起人类死亡的第 2 大恶性肿瘤杀手,胃癌由于饮食、生活习惯等不同发病呈现地域性差异,由于人类生活节奏的不断加快,饮食中各种添加剂等化学物质的大量应用,使胃癌的发生率呈上升趋势,因此研究胃癌的发病机制已成为研究热点^[6,7]。

Wakatsuki 等^[8]通过测定 LMTK3 基因多态性,研究其与日本人和美国人胃癌患者临床结果的关系,研究发现,LMTK3 基因多态性对预后起作用,研究群体

作者单位:157011 牡丹江医学院红旗医院检验科(金红、陈宏娟、李荣辉),超声科(孙迎燕);牡丹江医学院医药研究中心(武艳)

为 169 名日本人和 137 名美国人,具有局限性胃腺癌,通过 PCR 为基础的 DNA 测序技术来分析血液或组织样本,从整体上分析,LMTK3 多态性与两组群体的存活率无关,但当考虑到性别时,LMTK3rs9989661T/T 基因型与日本男性胃癌患者无病生存率及总体生存率相关,与美国女性胃癌患者复发时间有关。LMTK3rs810849G/G 基因型与日本女性及美国男性胃癌患者的总生存率有关,研究表明,雌激素路径可能对胃癌患者预后起作用,但这可能是来自于地区之间的差别,包括胃癌的生理和遗传改变。

LMTK3 多态性首次在胃肠道癌症中研究,LMTK3 多态性可能作为胃癌的一个预后因子,可以帮助指导患者进行有效的治疗,对于胃癌患者来说,雌激素路径可能是一个神奇的治疗靶点,这需要进一步的临床试验证实。

三、LMTK3 与肺癌

寻找非小细胞肺癌 (NSCLC) 的早期的具有意义的生物标志物,对 NSCLC 的诊断帮助很大,并且能提高临床的治疗效果,但是目前对于 NSCLC 的早期生物标志物都缺乏特异性和敏感度,癌胚抗原 (CEA) 作为广谱肿瘤标志物,在 NSCLC 的诊断中,CEA 的总的敏感度为 40%,但是 CEA 作为肺癌的诊断及预后标志物一直备受争议,也有一些新的标志物出现,但是很少有独立的诊断及临床评价作用^[9,10]。Xu 等^[11]应用 ELISA 方法,通过检测手术前 NSCLC 患者血清中 LMTK3 水平,试图通过非侵袭性,易检测的方法,研究血清中的 LMTK3 水平与 NSCLC 患者预后的关系,该项研究纳入了 524 位 NSCLC 患者,以良性肺疾病及健康人作对照,搜集患者手术前血清,研究结果表明,血清 LMTK3 水平在 NSCLC 组明显高于对照组,ROC 曲线表明血清 LMTK3 水平具有很好的诊断及鉴别意义,LMTK3 水平 $\geq 6.85\text{ng/ml}$ 的 NSCLC 患者比 LMTK3 水平 $< 6.85\text{ng/ml}$ 患者生存率下降,在多变量分析表明,LMTK3 水平 $\geq 6.85\text{ng/ml}$ 是一个独立的预后不良的因素,手术前血清中 LMTK3 水平可以作为 NSCLC 患者的独立的预后的生物标志物。血清中 LMTK3 水平在 NSCLC 患者中增高,并且高水平的 LMTK3 与不良生存率相关,LMTK3 可以作为 NSCLC 患者的预后标志物及独立的预后因子,可以为 NSCLC 患者提供预后指导。但是目前缺乏 LMTK3 在 NSCLC 中的作用机制研究及对肺癌其他种类癌症的研究,这需要临床试验进一步研究。

四、LMTK3 与结直肠癌

结直肠癌 (CRC) 是常见的消化道恶性肿瘤之一,每年新增病例不断上升,结肠癌包括几个治疗阶段:手术、手术后化疗、放射治疗、定向治疗^[12,13]。在西方国家,CRC 仍是位于第 2 位的癌症相关死亡原因的肿瘤。在中国,CRC 的发生率也呈现上升趋势,因此寻找新的与癌症相关基因来预测 CRC 的进展,帮助诊断 CRC 并建立新 CRC 治疗策略已经成为结肠癌研究的热点。2013 年,Shi 等^[14]研究了 CRC 患者血清中可溶性的 LMTK3 水平是否能预知癌症进展及判断预后,通过 ELISA 方法检测了 60 个 CRC 患者及 53 个健康人,研究结果表明,CRC 患者可溶性的 LMTK3 (SLMTK3) 水平明显高于健康对照组,SLMTK3 水平与 CRC 病理亚型、肿瘤侵袭深度、肿瘤转移密切相关,但与患者性别、年龄、肿瘤位置、肿瘤大小、淋巴侵袭无关,SLMTK3 水平高的患者总生存率低,在多变量分析研究中,CRC 患者 SLMTK3 表达水平与 TNM 分期都是独立的预后因素,血清 LMTK3 水平可能是 CRC 患者评价进展及预后的有价值的生物标志物。LMTK3 水平在 CRC 患者的外周血中增加,LMTK3 的高水平与 CRC 的恶性度及低存活率有关;同时,有研究表明 LMTK3 表达于 β -连环蛋白诱导的人类结肠癌细胞中, β -连环蛋白路径控制着人类内皮细胞的增殖和分化,在人类致癌机制中起重要作用,LMTK3 与 β -连环蛋白路径关系尚不清楚,LMTK3 在 CRC 中的作用机制尚有待于进一步研究。

综上所述,LMTK3 在癌症中具有一定的评价进展及预后的作用,无论是肿瘤中的蛋白表达水平还是血清中的水平,其在乳腺癌中调节 ER α 的活性作用是肯定的,LMTK3 可以作为乳腺癌治疗的新药物靶点,但是其在肺癌、结直肠癌中高表达,作用机制尚不清楚,是否与雌激素路径有关,还是 LMTK3 还有其他作用路径有待于进一步研究。以上研究结果将提示我们寻找与 LMTK3 相关的蛋白质,来进一步阐述 LMTK3 在内分泌抵抗中的作用机制。

参考文献

- 1 Zheng LH, Zhao YH, Feng HL, *et al.* Endocrine resistance in breast cancer[J]. *Climacteric*,2013,10(19):235-240
- 2 Jared MO, Muhammad AB. Identification of novel high-frequency DNA methylation changes in breast cancer[J]. *PLoS One*,2007,2(12):1314-1319
- 3 Giamas G. LMTK3 expression in breast cancer: association with tumor phenotype and clinical outcome[J]. *Breast Cancer Res Treat*,2012,132(2):537-544

(下转第 94 页)

上皮细胞间质转化和骨肉瘤侵袭转移相关性研究进展

袁赤亭 雷新环 洪 盾

[中图分类号] R738

[文献标识码] A

骨肉瘤是最常见成骨的恶性肿瘤,约占骨恶性肿瘤的20%左右,其特点是恶性程度高、易复发、易转移、预后差。骨肉瘤细胞易发生转移侵袭是造成预后差的主要原因之一,而骨肉瘤细胞的侵袭及转移与细胞黏附分子及细胞骨架等方面有关。上皮性钙黏蛋白(E-cadherin)是一种重要的细胞间黏附分子,维持组织结构形态和结构,抑制细胞游走和迁徙;细胞骨架包括波形蛋白(vimentin)和 β -连环蛋白(β -catenin),这两种分子跟肿瘤细胞侵袭力和转移呈正相关;这3种蛋白均属于EMT标志物,其中EMT还包括细胞外基质、转录因子等成分。近几年越来越多研究发现EMT标志物与骨肉瘤发生发展有着密切关系,逐渐受到大家的重视,成为骨肉瘤侵袭和转移研究方面热点之一^[1]。

一、EMT概念

EMT即上皮间质转化是指上皮细胞在某些生理和特定病理情况下,上皮细胞改变表型,失去极性,向无极性的间质细胞转化,从而获得浸润、活动及游走等现象,这概念首先是Greenberg和Hay在1982年首次提出的概念。此过程包括细胞形态学改变和基因型改变,且研究发现这些变化与组织纤维化、胚胎形成和发育及肿瘤侵袭和转移等有着密切关系。EMT过程中相关基因型改变如下^[2]:①细胞表面蛋白:包括上皮性钙黏蛋白(E-cadherin)和神经性钙黏蛋白(N-cadherin)等,其中E-cadherin是最重要一个,是维持上皮细胞表型和极性的关键分子,在EMT过程表达下降;②细胞骨架:包括波形蛋白(vimentin)、细胞角蛋白、 α -平滑肌肌动蛋白和 β -连环蛋白(β -catenin)等,vimentin和 β -catenin是较重要两个成分,是间质细胞的标志物,在EMT过程表达升高;③细胞外基质:主要代表为纤维连接蛋

白(fibronectin, FN),在EMT过程表达升高,是一个非特异性指标;④转录因子:Snail、Slug和Twist等在EMT过程中表达均升高。因此研究者根据EMT标志物和细胞形态改变来评估EMT与某些疾病的关系。

EMT根据不同功能被分为3种类型^[3]。I型主要发生在原肠胚胎形成和神经嵴细胞形成。II型主要与伤口愈合、组织再生、炎症和纤维化发生有关。III型主要发生在上皮性癌细胞转化为迁移性间质性癌细胞,使癌细胞发生侵袭和转移。

二、EMT相关标志物的特点及与骨肉瘤相关性

1. E-cadherin: E-cadherin是一种钙黏蛋白中细胞黏附分子,该基因位于16q22.1区域,分子质量为124kDa左右,为单链I型跨膜蛋白,具有钙黏蛋白特点,分为胞质区、跨膜区、胞膜外区等3部分。该分子中氨基末端(N端)位于胞膜外,与钙结合部位;羧基末端(C端)位于胞质内,与细胞骨架相连,将胞外信号转导至胞内,甚至细胞核,产生相关的生物效应。研究发现当细胞外中钙离子存在时,才能激活E-cadherin分子,使胞内游离C端与连环蛋白(catenin)结合,形成E-cadherin-catenin复合物;研究者还发现E-cadherin胞质内C端有游离型和结合型,结合型主要是E-cadherin-catenin复合物,游离型和结合型处于动态平衡状态,当平衡发生变化时,将发生一系列不同生物学效应,当平衡趋向结合型,细胞黏附力增加。反之,与细胞骨架相连发生改变,细胞间连接减少,导致黏附力减弱,细胞活动力和侵袭力增强。

研究表明E-cadherin与某些恶性肿瘤发生发展有着密切关系,目前研究较成熟的是E-cadherin与乳腺癌、胃癌等肿瘤,与骨肉瘤方面较少,但近年来研究逐渐增多。Yin等^[4]研究107例骨肉瘤患者发现E-cadherin在成骨性、成软骨性及成纤维性等3种不同类型骨肉瘤组织中表达存在统计学差异,在未转移骨肉瘤中阳性率远大于转移的,以及E-cadherin阳