

Kindlin - 1 的功能及其与肿瘤的相关性研究进展

樊鸿炎 张文权 薛迪强 杜宏伟 丁光荣 王鹏斌 李 娇

摘 要 整合素相互作用蛋白 Kindlin 是含有 FERM 结构域蛋白 (factor dependent cells paterson, FDCP), 是 B4.1 超家族的重要成员, 有 3 个同源蛋白质, 即 Kindlin - 1、Kindlin - 2 和 Kindlin - 3。近年来研究显示, 它们既能促进整合素的活化, 又参与调节多个信号通路。Kindlin - 1 的异常与遗传性疾病、肠道疾病和多种肿瘤均密切相关, 深入了解 Kindlin - 1, 有助于临床疾病的诊治。本文将结合文献, 对 Kindlin - 1 的发现、结构、定位、表达、功能及与肿瘤相关性等做一综述。

关键词 Kindlin - 1 肿瘤 增殖 整合素 FERM

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.01.004

Kindlin 是含有 FERM 结构域的蛋白 (factor dependent cells paterson, FDCP), 是 B4.1 超家族的重要成员^[1]。迄今为止, Kindlin 家族包括 3 个同源蛋白质: Kindlin - 1、Kindlin - 2 和 Kindlin - 3^[2]。Kindlin 家族由于具有结合和激活整合素的能力而引起人们的关注。它们作为同源蛋白, 在结构和序列上具有很强的相似性; 其在功能上也具有相似性, Kindlin 家族在肿瘤的发生和进展中均起到促进作用, 它们还与一些重要的细胞生理过程有关, 例如能调控细胞的迁移、增殖和分化^[3]。研究 Kindlin 与肿瘤细胞的关系, 如在迁移和转移中发挥的作用等, 可以进一步加深对其相关理论的理解, 并有助于相关疾病的临床治疗。本文将结合文献对如何发现 Kindlin - 1、其结构、定位、表达、功能和相关肿瘤的研究做一综述。

一、Kindlin - 1 的发现

Kindler^[4]在 1954 年提出了 Kindler 综合征, 该综合征较为罕见, 是一种遗传性大疱性表皮松解症。Kindler 综合征的特征是反复出现水泡、色素沉着异常、光敏、皮肤萎缩, 重症患者可导致皮肤癌。通过检测发现踝关节蛋白 (thallin) 水平没有变化, 角化上皮细胞的完整性没有变化。一些研究表明, 有一种特殊蛋白质的缺陷导致了 Kindler 综合征, Kindlin - 1 由此得名^[4]。

二、Kindlin - 1 的结构和定位

Kindlin - 1 (FERMT1) 位于染色体 20p12.3 上。

基金项目: 甘肃省自然科学基金资助项目 (21JR1A191)

作者单位: 730046 兰州市第二人民医院消化内科 (樊鸿炎、薛迪强、杜宏伟、丁光荣、王鹏斌、李娇), 普外一科 (张文权)

通信作者: 张文权, 主任医师, 硕士生导师, 电子信箱: 287460933@99.com

与 Kindlin - 2 和 Kindlin - 3 一样, 其蛋白质序列包括可变区和恒定区。FERM 结构域包含以下几个子域, 即 F1、F2、F3、F0 亚结构域通常位于核心序列前^[5]。作为 Kindlin 家族成员, Kindlin - 1 也具备其独特标志, 即插入 F2 子结构域的同源 PH 结构域, 这使得 FERM 结构域保持完整, 并可能增加了一个功能性 PH 结构域^[6]。

Kloeker 等^[6]研究发现, F3 亚结构域内的磷酸化酪氨酸结合槽 (phosphotyrosine - binding domain, PTB) 是主要的整合素结合位点, 在 Kindlin - 1 的 F3 亚结构域内, 相应的氨基酸是相似或相同的^[6]。Kindlin - 1 与 β -整合素细胞质尾部结合, 对其功能进行调节^[7-9]。Kindlin - 1 结构域位于 C 端, 不同于 Talin 的 FERM 结构域位于 N 端, 这是它的另一个特点^[7, 10]。

免疫标记显示, Kindlin - 1 在基膜附近的真皮表皮交界处 (dermoepidermal junction, DEJ) 有明显的定位, 在基底角质形成细胞的质膜表面也有一些额外但是较弱的反应^[11-13]。Kindlin - 1 的缺失会导致细胞的黏附、扩散、增殖和迁移减弱, 因此 Kindlin - 1 能够维持上皮完整性。

Kindlin - 1 主要表达在角化细胞和肠上皮细胞等上皮细胞中, 所以它的缺乏会导致皮肤和肠道疾病^[11, 13-15]。近年来研究发现, Kindlin - 1 在正常骨髓腔内表达, 它有可能成为骨关节疾病中异常新生血管的一个标志物^[16]。

三、Kindlin - 1 的功能

1. Kindlin - 1 可激活整合素: 整合素是一种细胞表面受体, 位于细胞表面, 它是一种由 α 和 β 两个亚基以共价键结合的异二聚体^[17]。整合素的功能是通

过胞内蛋白和胞内结构域的相互作用来完成的。作为支架蛋白,Kindlin-1 的主要任务是激活整合素。Kindlin 和 Talin 均须参与整合素的活化过程,它们结合至 β 亚基的胞质尾部,此时这两个亚基的胞外结构域的构象发生改变,这样就激活了整合素^[18,19]。整合素连接激酶起到支架作用,通过两种途径,即其他蛋白质相互作用、直接与整合素 $\beta 1$ 亚基的胞内段作用,从而参与整合素内外双向的信号转导,进而调节细胞的分化、黏附、增殖、存活、迁移和其他生理过程^[20]。Kindlin-1 还可结合整合素,引起肌动蛋白丝重组,加强细胞外基质与细胞的黏附^[21,22]。近年来研究显示,Kindlin-1 通过普列克底物蛋白 (pleckstrin) 同源性和 F0 结构域结合桩蛋白 (paxillin) 激活 Rac1,诱导 Rac1 介导的膜突出^[19]。

2. 现在已知 Kindlin-1 基因突变会引起常染色体隐性遗传水疱皮肤病,这是 Kindler 综合征的病因。在敲除 Kindlin-1 基因的小鼠体内发现,可出现围产期的致死性溃疡性结肠炎,偶而可见皮肤萎缩,但未见大疱,并且会出现细胞增殖减弱、细胞黏附受损,也许是 Kindlin-1 参与整合素的激活,所以在敲除 Kindlin-1 基因之后,影响了正常整合素的活化进程,从而影响上皮细胞黏附性^[14,23]。有研究显示,无 Kindlin-1 的情况下,上皮细胞黏附能力的缺陷影响着牙周疾病的表型^[20]。

四、Kindlin-1 与肿瘤的关系

目前发现,Kindlin-1 在多种肿瘤中表达高低不同。部分研究发现,在胰腺癌组织中,Kindlin-1 明显高表达。当敲低 Kindlin-1 后,增殖能力未受影响,但是肿瘤细胞的迁移和侵袭能力均明显下降,故而提示,Kindlin-1 是通过增强细胞迁移和侵袭能力来参与胰腺癌的发生、发展过程^[24]。

研究表明,在肺癌中 Kindlin-1 表达水平升高,并且与肺癌患者的无转移生存率密切相关^[25]。在肺癌中,Kindlin-1 的表达高低和肺鳞癌的分化程度有关,所以是否可以将 Kindlin-1 的表达水平看作是肺癌分化程度的一个潜在标志物,从而判断肺癌的预后^[26]?

有研究发现,Kindlin-1 在乳腺癌中也存在高表达,但是其与肿瘤大小无关。Landemaine 等^[27] 研究发现,Kindlin-1 和乳腺癌肺转移之间关系密切,Kindlin-1 的过表达促使了上皮间质转化,同时激活了转化生长因子 β (transforming growth factor beta, TGF- β) 信号转导通路,激活细胞侵袭和增殖能力,

Kindlin-1 的表达量在乳腺癌肺转移标本中增高达 7.9 倍^[28]。因此可以认为,Kindlin-1 是乳腺癌肺转移的一个预测指标,它促进了乳腺癌的肺转移。由此提示,Kindlin-1 有可能是乳腺癌转移和阻断上皮间质转化的一个有效靶点^[28,29]。

在食管癌的研究中发现,Kindlin-1 在早期食管癌和高分化食管癌中表达升高,这不同于 Kindlin-1 在其他肿瘤中的表达特点,Kindlin-1 也许在食管癌中起到抑制作用,这也提示了在不同的肿瘤中,Kindlin-1 可能发挥不同的作用^[28,30,31]。

国内有研究显示,Kindlin-1 的表达与肝癌的直径、是否有转移密切相关,考虑其机制可能与上皮间质转化、TGF- β 信号转导通路的激活有关,进而导致上皮细胞极性出现明显变化甚至丧失,减弱了细胞间的连接,最终使得肝癌细胞更加容易侵袭、转移^[32]。

目前研究发现,Kindlin-1 还参与皮肤黑素瘤、结肠癌等多种肿瘤的发生、进展、侵袭^[11,30]。在皮肤癌 Kindlin-1 的表达缺失,可能通过诱导 $\alpha v \beta 6$ - integrin 介导的 TGF- β 释放和 Wnt 配体表达,促进肿瘤的形成。随着研究的进一步深入,可能会有新的发现^[33]。

五、Kindlin-1 与信号通路的关系

Wnt/ β -catenin 信号通路在调节细胞增殖、分化和血管生成等多种功能方面具有重要作用,在癌症的发生、进展中也发挥着重要的作用^[34]。许多研究发现,Kindlin 家族可以通过调控 Wnt/ β -catenin 信号通路,影响多种肿瘤的增殖、迁移、侵袭,所以在这些肿瘤中异常表达^[35]。在对敲除 Kindlin-1 基因的小鼠的研究中发现,通过 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活,增加了皮肤肿瘤的易感性^[36]。

Rognoni 等^[36] 研究显示,Kindlin-1 通过调控 Wnt 信号通路的受体和配体来抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路。该研究组证实了 3 例 Kindler 综合征患者皮肤 Kindlin-1 基因表达下调,而 Wnt 信号通路配体 Wnt5 表达上调;同时,在 Kindlin-1 敲除小鼠中证实配体 Wnt5、Wnt1、Wnt2b、Wnt3a、Wnt9b、Wnt6、Wnt2 以及受体 Fzd4、Fzd5 在 mRNA 水平上显著上调,而 Wnt4、Wnt7a、Wnt9a、Wnt10a 则显著下调。

Kindlin 家族成员们通过改变自身表达量来影响 Wnt/ β -catenin 信号通路,同时与 β -catenin、Wnt、TCF4 具有功能协同性及拮抗性^[34-36]。当细胞在氧化应激过程中引起 DNA 损伤的时候,EKR 信号通

路的激活能够保护细胞,而该通路的激活依赖于 Kindlin - 1,同时也依赖于 Kindlin - 1 结合整合素的能力^[19]。Kindlin - 1 还可以激活 TGF - β 信号通路、表皮生长因子受体信号通路等。

六、展 望

从 Kindlin - 1 被了解、认识,到它与疾病的联系,再到近年来研究的其与肿瘤生长、转移、侵袭等多方面的关系,经历了大半个世纪。在此基础上,仍有很多的研究空间,随着进一步的研究和探索,一旦揭示 Kindlin - 1 与肿瘤相关的奥秘,既能对 Kindlin - 1 有更为全面而深入的认识,又有可能给临床带来新的诊治思路。同时也存在一些疑问:①在不同的研究中,Kindlin - 1 调控 Wnt/ β - catenin 信号通路到底是否通过整合素介导来发挥作用仍存在争议;②Kindlin - 1 在整合素的活化和双向信号的传递过程中,它怎样参与其中,其作用机制尚不明确;③Kindlin - 1 在多种肿瘤中异常表达,但它是怎样参与肿瘤分化、增殖、浸润、转移的具体机制不详。因此,Kindlin - 1、Wnt/ β - catenin 信号通路、整合素三者间的相互作用以及作用机制仍不明确,有待于进一步研究。

参考文献

- 1 Ali RH, Khan AA. Tracing the evolution of FERM domain of Kindlins [J]. *Mol Phylogenet Evol*, 2014, 80: 193 - 204
- 2 Lai - Cheong JE, Parsons M, McGrath JA. The role of kindlins in cell biology and relevance to human disease[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010, 42(5): 595 - 603
- 3 郎雯亮,蔡佳翌,陈芳源. Kindlin 与肿瘤细胞增殖关系的研究进展[J]. *诊断学理论与实践*, 2015, 14(4): 385 - 388
- 4 Kindler T. Congenital poikiloderma with traumatic bulla formation and progressive cutaneous atrophy [J]. *Br J Dermatol*, 1954, 66(3): 104 - 111
- 5 Malinin NL, Plow EF, Byzova TV. Kindlins in FERM adhesion[J]. *Blood*, 2010, 115(20): 4011 - 4017
- 6 Kloeker S, Major MB, Calderwood DA, et al. The Kindler syndrome protein is regulated by transforming growth factor - beta and involved in integrin - mediated adhesion[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(8): 6824 - 6833
- 7 Wegener KL, Partridge AW, Han J, et al. Structural basis of integrin activation by talin[J]. *Cell*, 2007, 128(1): 171 - 182
- 8 Moser M, Nieswandt B, Ussar S, et al. Kindlin - 3 is essential for integrin activation and platelet aggregation [J]. *Nat Med*, 2008, 14(3): 325 - 330
- 9 Harburger DS, Bouaouina M, Calderwood DA. Kindlin - 1 and - 2 directly bind the C - terminal region of beta integrin cytoplasmic tails and exert integrin - specific activation effects [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(17): 11485 - 11497
- 10 Ma YQ, Qin J, Wu C, et al. Kindlin - 2 (Mig - 2): a co - activator

- of beta3 integrins[J]. *J Cell Biol*, 2008, 181(3): 439 - 446
- 11 Siegel DH, Ashton GH, Penagos HG, et al. Loss of kindlin - 1, a human homolog of the *Caenorhabditis elegans* actin - extracellular - matrix linker protein UNC - 112, causes Kindler syndrome[J]. *Am J Hum Genet*, 2003, 73(1): 174 - 187
- 12 Herz C, Aumailley M, Schulte C, et al. Kindlin - 1 is a phosphoprotein involved in regulation of polarity, proliferation, and motility of epidermal keratinocytes[J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(47): 36082 - 36090
- 13 Lai - Cheong JE, Ussar S, Arita K, et al. Colocalization of kindlin - 1, kindlin - 2, and migfilin at keratinocyte focal adhesion and relevance to the pathophysiology of Kindler syndrome[J]. *J Invest Dermatol*, 2008, 128(9): 2156 - 2165
- 14 Ussar S, Moser M, Widmaier M, et al. Loss of Kindlin - 1 causes skin atrophy and lethal neonatal intestinal epithelial dysfunction[J]. *PLoS Genet*, 2008, 4(12): e1000289
- 15 Ussar S, Wang HV, Linder S, et al. The Kindlins: subcellular localization and expression during murine development[J]. *Exp Cell Res*, 2006, 312(16): 3142 - 3151
- 16 吴晓昊,陶楚,姚青,等. 粘着斑相关蛋白 Kindlin - 1 在血管内皮细胞的表达及功能研究[J]. *生物骨科材料与临床研究*, 2021, 18(3): 18 - 23
- 17 Rozario T, Mead PE, DeSimone DW. Diverse functions of kindlin/fermitin proteins during embryonic development in *Xenopus laevis* [J]. *Mech Dev*, 2014, 133: 203 - 217
- 18 Ye F, Snider AK, Ginsberg MH. Talin and kindlin: the one - two punch in integrin activation[J]. *Front Med*, 2014, 8(1): 6 - 16
- 19 Zhan J, Zhang H. Kindlins: roles in development and cancer progression[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 98: 93 - 103
- 20 Larjava H, Plow EF, Wu C. Kindlins: essential regulators of integrin signalling and cell - matrix adhesion[J]. *EMBO Rep*, 2008, 9(12): 1203 - 1208
- 21 Brahme NN, Harburger DS, Kemp - O'Brien K, et al. Kindlin binds migfilin tandem LIM domains and regulates migfilin focal adhesion localization and recruitment dynamics [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(49): 35604 - 35616
- 22 Calderwood DA, Campbell ID, Critchley DR. Talins and kindlins: partners in integrin - mediated adhesion[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2013, 14(8): 503 - 517
- 23 Sadler E, Klaussegger A, Muss W, et al. Novel KIND1 gene mutation in Kindler syndrome with severe gastrointestinal tract involvement[J]. *Arch Dermatol*, 2006, 142(12): 1619 - 1624
- 24 Mahawithitwong P, Ohuchida K, Ikenaga N, et al. Kindlin - 1 expression is involved in migration and invasion of pancreatic cancer [J]. *Int J Oncol*, 2013, 42(4): 1360 - 1366
- 25 Plow EF, Qin J, Byzova T. Kindling the flame of integrin activation and function with kindlins[J]. *Curr Opin Hematol*, 2009, 16(5): 323 - 328
- 26 Zhan J, Zhu X, Guo Y, et al. Opposite role of Kindlin - 1 and Kindlin - 2 in lung cancers[J]. *PLoS One*, 2012, 7(11): e50313

(下转第 26 页)

- col, 2010, 48(4): 1105 - 1110
- 7 Tan XS, Ma JY, Feng R, *et al.* Tissue distribution of berberine and its metabolites after oral administration in rats[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e77969
 - 8 Lu J, Cao Y, Cheng K, *et al.* Berberine regulates neurite outgrowth through AMPK - dependent pathways by lowering energy status[J]. *Exp Cell Res*, 2015, 334(2): 194 - 206
 - 9 Visser O, Ardanaz E, Botta L, *et al.* Survival of adults with primary malignant brain tumours in Europe; Results of the EURO CARE - 5 study[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(15): 2231 - 2241
 - 10 De la Garza - Ramos R, Kerezoudis P, Tamargo RJ, *et al.* Surgical complications following malignant brain tumor surgery: an analysis of 2002 - 2011 data[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2016, 140: 6 - 10
 - 11 Tan W, Li Y, Chen M, *et al.* Berberine hydrochloride: anticancer activity and nanoparticulate delivery system[J]. *Int J Nanomedicine*, 2011, 6: 1773 - 1777
 - 12 Xie Z, Shen Q, Xie C, *et al.* Retro - inverso bradykinin opens the door of blood - brain tumor barrier for nanocarriers in glioma treatment [J]. *Cancer Lett*, 2015, 369(1): 144 - 151
 - 13 Bhaw - Luximon A, Jhurry D. New avenues for improving pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) treatment: selective stroma depletion combined with nano drug delivery[J]. *Cancer Lett*, 2015, 369(2): 266 - 273
 - 14 Gromnicova R, Yilmaz CU, Orhan N, *et al.* Localization and mobility of glucose - coated gold nanoparticles within the brain[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2016, 11(6): 617 - 625
 - 15 Barbaro D, Di Bari L, Gandin V, *et al.* Glucose - coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles prepared by metal vapour synthesis are electively internalized in a pancreatic adenocarcinoma cell line expressing GLUT1 transporter [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0123159
 - 16 Venturrelli L, Nappini S, Bulfoni M, *et al.* Glucose is a key driver for GLUT1 - mediated nanoparticles internalization in breast cancer cells [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 21629
 - 17 Hu C, Niestroj M, Yuan D, *et al.* Treating cancer stem cells and cancer metastasis using glucose - coated gold nanoparticles[J]. *Int J Nanomedicine*, 2015, 10: 2065 - 2077
 - 18 Gromnicova R, Davies HA, Sreekanthreddy P, *et al.* Glucose - coated gold nanoparticles transfer across human brain endothelium and enter astrocytes in vitro[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e81043
 - 19 Bafghi AF, Daghighi M, Daliri K, *et al.* Magnesium oxide nanoparticles coated with glucose can silence important genes of *Leishmania* major at sub - toxic concentrations[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2015, 136: 300 - 304
 - 20 Ding Y, Shen SZ, Sun H, *et al.* Design and construction of polymerized - chitosan coated Fe₃O₄ magnetic nanoparticles and its application for hydrophobic drug delivery[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2015, 48: 487 - 498
 - 21 Barbaro D, Di Bari L, Gandin V, *et al.* Glucose - coated superparamagnetic iron oxide nanoparticles prepared by metal vapour synthesis are electively internalized in a pancreatic adenocarcinoma cell line expressing GLUT1 transporter [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0123159
 - 22 Yin J, Gao Z, Liu D, *et al.* Berberine improves glucose metabolism through induction of glycolysis[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 294(1): E148 - 156
- (收稿日期: 2022 - 03 - 27)
(修回日期: 2022 - 04 - 05)
-
- (上接第 14 页)
- 27 Landemaine T, Jackson A, Bellahçène A, *et al.* A six - gene signature predicting breast cancer lung metastasis[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(15): 6092 - 6099
 - 28 Kong J, Du J, Wang Y, *et al.* Focal adhesion molecule Kindlin - 1 mediates activation of TGF - β signaling by interacting with TGF - β RI, SARA and Smad3 in colorectal cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(46): 76224 - 76237
 - 29 Sin S, Bonin F, Petit V, *et al.* Role of the focal adhesion protein kindlin - 1 in breast cancer growth and lung metastasis[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(17): 1323 - 1337
 - 30 Sarvi S, Patel H, Li J, *et al.* Kindlin - 1 promotes pulmonary breast cancer metastasis[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(6): 1484 - 1496
 - 31 王鹏, 战军, 宋佳桂, 等. Kindlin - 1 和 Kindlin - 2 的差异表达与食管癌的进程及流行病学特点的相关性[J]. *中国科学: 生命科学*, 2017, 60(11): 1214 - 1222
 - 32 马华星, 葛勇胜, 侯昌龙, 等. Kindlin - 1 在肝细胞性肝癌中的表达作用及其临床意义[J]. *安徽医科大学学报*, 2014, 49(12): 1762 - 1765
 - 33 Mizutani H, Masuda K, Nakamura N, *et al.* Cutaneous and laryngeal squamous cell carcinoma in mixed epidermolysis bullosa, kindler syndrome[J]. *Case Rep Dermatol*, 2012, 4(2): 133 - 138
 - 34 Nusse R, Clevers H. Wnt/ β - catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities[J]. *Cell*, 2017, 169(6): 985 - 999
 - 35 苏小珊, 吴炜景, 林晓萍, 等. Kindlin 家族调控 Wnt/ β - catenin 信号通路的研究进展[J]. *生命科学*, 2020, 32(5): 424 - 430
 - 36 Rognoni E, Widmaier M, Jakobson M, *et al.* Kindlin - 1 controls Wnt and TGF - β availability to regulate cutaneous stem cell proliferation[J]. *Nat Med*, 2014, 20(4): 350 - 359
- (收稿日期: 2022 - 01 - 25)
(修回日期: 2020 - 03 - 22)