

• 综述 •

黏附分子介导的信号转导与乳腺癌转移

李东梅 冯玉梅

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,而转移是乳腺癌患者死亡的主要原因。乳腺癌的转移是多因素参与、多步骤的复杂生物学过程,涉及癌细胞高转移潜能表型的获得、癌细胞间黏附能力的降低、细胞骨架重构引起细胞的运动与迁移、基底膜和细胞外基质的降解和重塑、癌细胞的跨内皮迁移以及肿瘤血管生成等诸多因素。细胞黏附分子(cellular adhesion molecule, CAM)是参与细胞与细胞之间及细胞与细胞外基质之间相互作用的跨膜糖蛋白,作为膜受体,是细胞外信号向细胞内传递的关键分子,不仅介导肿瘤细胞与肿瘤细胞、肿瘤细胞与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)、肿瘤细胞与血管内皮细胞以及肿瘤细胞与淋巴细胞间的黏附,而且还介导肿瘤细胞的跨内皮细胞迁移和肿瘤血管的生成。CAM 大致分为整合素、钙黏素、选择素、免疫球蛋白超家族和未归类分子 CD44,它们在乳腺癌转移的整个生物学过程中发挥着重要的作用。

1 整合素

整合素(integrin)是由 α 和 β 两个亚基以非共价键连接的异二聚体,目前发现由 19 种 α 亚基和 8 种 β 亚基以不同方式组合形成 24 种整合素亚型^[1]。整合素分布广泛,是重要的细胞表面受体,其胞外结构域识别精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Glu-Asp, RGD)序列,与细胞外基质形成复合体在细胞表面积聚成簇,然后通过其胞内域将信号传给细胞骨架蛋白,从而介导细胞与细胞以及细胞与细胞外基质间的黏附,并接受和传导级联信号调节细胞的存活、增殖、运动等生物学行为。

目前对于整合素在乳腺癌转移中的作用机制研究主要涉及细胞黏附、细胞迁移、ECM 的降解和重塑以及血管生成。第一,细胞黏附。肿瘤转移的首要步骤是癌细胞从原发肿瘤脱落,在这个过程中,整合素通过减弱癌细胞间的同质黏附和增强癌细胞与 ECM 的异质黏附促进乳腺癌的转移。在生长因子如血管生成素-2 的刺激下,一些整合素亚基如 $\beta 1$ 、 $\beta 3$ 等通过整合素连接激酶

(integrin-linked kinase, ILK)/Akt, GSK-3 β /Snail 途径抑制 E-钙黏素的表达,降低 E-钙黏素介导的癌细胞间的同质黏附^[2-3];整合素 α v β 1、 α v β 3 和 β 4 通过激活受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)^[4-5]和 Src 家族激酶(Src-family kinase, SFK)^[6]诱导 VE-钙黏素(或 E-钙黏素)/ β -连环素复合体的磷酸化,从而降低 VE-钙黏素(或 E-钙黏素)介导的癌细胞间的同质黏附,使癌细胞从原发部位脱落下来,从而为乳腺癌转移的发生提供了可能。另外,作为细胞表面受体的整合素与含 RGD 结构域的 ECM 成分如玻璃粘连蛋白(vitronectin, VN)、纤粘连蛋白(fibronectin, FN)、层粘连蛋白(laminin, LN)和 I 型胶原等特异性结合,促进癌细胞与 ECM 的黏附。第二,细胞迁移。细胞迁移是肿瘤浸润和转移的必要条件。细胞迁移是细胞骨架间、细胞与细胞外基质主动作用的结果。在这个过程中,整合素负责连接细胞骨架与细胞外基质,并为细胞运动提供牵引力。整合素 β 1、 β 3、 β 4 和 α v β 5 通过 SH2 携带蛋白(SH-2-containing protein, SHC)或黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)激活 Ras/细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)/丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)^[7-8],通过 FAK 激活小 GTP 酶 Rac1 和 Cdc42^[9-10],然后激活的 ERK/MAPK 和小 GTP 酶通过磷酸化细胞骨架蛋白调节细胞运动。ERK/MAPK 磷酸化并激活肌球蛋白轻链激酶(myosin light chain kinase, MLCK),诱导肌球蛋白纤维的收缩,从而促进细胞的迁移;Rac1 和 Cdc42 通过磷脂酰肌醇-3 激酶(phosphatidyl inositol-3 kinase, PI3K)信号途径诱导乳腺癌细胞的迁移。第三,ECM 的降解和重塑。整合素 α 3 β 1、 α 5 β 1、 β 3、 α v β 5^[11]通过 FAK 激活 ERK 和 PI3K 信号通路,促进基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinases, MMP-2)^[12-13]和 MMP-9^[14-15]的表达和活化。整合素不但促进乳腺癌细胞分泌 MMP,还可以使 MMP 与 ECM 联结,从而使 MMP 导向靶目标,通过 MMP 降解 ECM 成分为乳腺癌细胞的迁移提供便利。第四,肿瘤血管生成。肿瘤和宿主细胞释放的各种血管生成因子如血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)等介导和诱导血管生成。这些因子刺激周围血管休眠的内皮细胞向肿瘤迁移、增殖形成肿瘤血管。目前发现至少有 8 种整合素(α 1 β 1、 α 2 β 1、 α 3 β 1、 α 6 β 1、 α 6 β 4、 α 5 β 1、 α v β 3、 α v β 5)参与肿瘤血管生成。整合素一方面促进血管内皮细胞表面 VEGF 受体的表达^[16],另一方面促进内皮细胞和癌细胞分泌 MMP,并通过参与 MMP 对 ECM 的降解使储存形式而无生物学活性的 VEGF 从 ECM 中释放出来并具有生物学活性,从而参与乳腺癌新生血管生成^[17-18]。

2 钙黏素

钙黏素(cadherin)是一类 Ca^{2+} 依赖性的跨膜糖蛋白,由胞外域、跨膜区和胞内域三部分组成。相邻细胞表面的钙黏素胞外域结合形成同二聚体,其胞内域在胞内蛋白 p120ctn 的参与下通过与连环素(包括 α -catenin、 β -catenin、 γ -catenin 等)结合将信号传递给肌动蛋白细胞骨架,介导细胞间的黏附,并接受、传递级联信号调节细胞的存活、运动和迁移。钙黏素的家族成员众多,至今已发现 30 多种,其中 E-钙黏素和 N-钙黏素与肿瘤转移的关系最为密切。上皮标记物 E-钙黏素的表达下调和间质标记物 N-钙黏素的表达上调是上皮间质转变(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的重要特征之一,是上皮细胞极性丢失、癌细胞运动和迁移能力增强的分子基础。

2.1 E-钙黏素

E-钙黏素是介导上皮细胞间黏附的 Ca^{2+} 依赖性的跨膜糖蛋白,其胞外域通过免疫球蛋白结构域与邻近细胞的 E-钙黏素形成同二聚体,并通过胞浆 p120ctn、 β 及 α -连环素与肌动蛋白细胞骨架结合形成 E-钙黏素连环素复合体(E-cad/cat),不仅介导细胞黏附,还直接或间接地参与细胞内信号传导。E-钙黏素的表达或功能异常受两方面调节:一方面转录因子 Snail、Slug、SIP1(Smad-interacting protein 1)^[19]、ZEB1^[20]、deltaEF1^[21] 等与 E-钙黏素启动子区 E-box 连接基序结合抑制 E-钙黏素的表达;另一方面 RTKs 如表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、胰岛素样生长因子 1 受体(Insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R)、c-Met 等诱导 E-钙黏素和连环素的磷酸化,使 E-cad/cat 解体,使细胞黏附和信号传导发生紊乱。E-钙黏素的表达或功能异常主要通过两方面参与乳腺癌的转移。第一,细胞黏附。E-钙黏素的缺失破坏其介导的细胞黏附,使癌细胞容易从原发肿瘤脱落,从而发生浸润和转移。第二,E-钙黏素的缺失影响肿瘤细胞转移相关的信号通路。在侵袭性乳腺癌中,E-钙黏素表达下调或磷酸化, β -连环素从 E-cad/cat 中释放从而在细胞质中积聚,积聚到一定量后转入细胞核内,与转录因子 T 细胞因子/淋巴样增强因子-1(T-cell factor/lymphocyte enhancer factor, TCF/LEF)结合激活下游靶基因 c-myc、纤维连接蛋白(fibronectin, FN)、CD44、MMP-7 等的转录,参与乳腺癌转移^[22]。另外,E-cad/cat 的解体还释放出 p120ctn。胞浆 p120ctn 的聚集抑制 RhoA,激活 Rac1 和 Cdc42,促进乳腺癌细胞运动,参与 EMT^[23-24]。

2.2 N-钙黏素

作为 EMT 的重要特征之一,E-钙黏素的表达下调常常伴随着 N-钙黏素的表达上调。N-钙黏素在成人的正常上皮组织不表达,而在多种侵袭性上皮肿瘤(包括乳腺癌)中呈高表达。N-钙黏素促进乳腺癌细胞的迁移和侵袭,参

与乳腺癌的转移。N-钙黏素通过调节细胞黏附和细胞内的信号传导参与乳腺癌的转移。第一,基质细胞和血管内皮表达的 N-钙黏素通过形成同源二聚体,介导肿瘤细胞与基质细胞和血管内皮的黏附,促进肿瘤细胞与 ECM 及血管内皮的黏附,参与肿瘤的转移^[25-26]。第二,乳腺癌细胞表面的 N-钙黏素胞外域与 FGF-1 结合抑制 FGFR 的降解,使其在乳腺癌细胞表面稳定表达并在细胞因子 FGF-2 的作用下形成 FGFR 复合体激活下游磷脂酶 C (phospholipase C, PLC)- γ 、PI3K 和 MAPK 信号通路。PLC- γ 和 PI3K 信号通路促进乳腺癌细胞的运动和迁移,而 MAPK 信号通路通过促进癌细胞分泌 MMP9 参与乳腺癌的转移^[27-29]。

2 型钙黏素家族成员的钙黏蛋白 11 (Cadherin-11) 能促进乳腺癌细胞的早期骨转移并促进骨吸收。乳腺癌细胞 MDA-MB-231 与丰富表达 Cadherin-11 的 MC3T3-E1 成骨细胞共培养,发现乳腺癌细胞分泌的甲状旁腺激素相关蛋白(parathyroid hormone-related protein, PTH-rP)增加,Cadherin-11 通过介导乳腺癌细胞与骨髓间质细胞或成骨细胞间的黏附促进乳腺癌骨转移和骨破坏^[30]。

3 hCG 选择素

选择素(selectin)是依赖 Ca^{2+} 的跨膜糖蛋白,通过其胞外域的凝集素结构域与其相应的糖配体结合介导细胞间的异质黏附。已知的选择素有三种:P-选择素、E-选择素及 L-选择素,分布于血小板、内皮细胞和白细胞表面。选择素的配体有多种,如 E-选择素的配体 E-选择素配体-1 (ESL-1)、CD44, P-选择素的配体 P-选择素糖蛋白配体 (PSGL-1)、CD24、硫酸软骨素氨基葡聚糖(chondroitin sulfate glycosaminoglycans, CS GAG), L-选择素的配体糖基化依赖性细胞黏附分子-1 (GlyCAM)、周围淋巴结地址素 (PNAd) 等,但唾液酸化的 LewisX [sialyl Lewis X, sLe(x)] 和 LewisA [sialyl Lewis A, sLe(a)] 是已知的三种选择素所能识别的最小配体单位。这些配体不仅表达在白细胞表面,在肿瘤细胞表面表达也往往增加。

淋巴道和血道是乳腺癌发生转移的两大途径,播散的癌细胞首先与血管或淋巴管内皮发生黏附,跨越血管或淋巴管内皮细胞层迁移到实质组织内,大量增殖而形成转移灶。近年来,大量的实验证据表明选择素可以通过与乳腺癌细胞表面的配体结合介导乳腺癌细胞与血小板及脉管内皮细胞之间的黏附,其发生机制主要有以下三方面:第一,选择素介导乳腺癌细胞与血管内皮之间的起始黏附,促进乳腺癌细胞与内皮细胞之间其它黏附分子的识别,从而使癌细胞黏附在血管内皮上的数量增加,有利于乳腺癌细胞的跨内皮迁移。循环系统中的癌细胞与血管内皮细胞的黏附是癌细胞在血管内滞留并进一步

破坏血管壁发生侵袭和血行转移的重要环节。Narita 等^[31]研究发现乳腺癌细胞通过刺激淋巴细胞或直接分泌细胞因子(如 IL- β),诱导内皮细胞 E-选择素的表达,从而识别癌细胞上的配体 sLe (x/a) 引起最初的黏附并激活内皮细胞,接着乳腺癌细胞受到来源于活化的内皮细胞分泌的细胞因子 HB-EGF (heparin-binding EGF-like growth factor) 等的刺激,并在整合素等黏附分子的协同作用下,转移到血管外组织。第二,选择素介导乳腺癌细胞与淋巴管内皮之间的黏附。人炎性乳腺癌易侵犯淋巴管形成癌栓,研究者们通过人炎性乳腺癌细胞系 MARY-X 的 SCID 小鼠移植瘤模型,发现炎性乳腺癌癌栓中的癌细胞表达 sLe (x/a) 明显减少,因而减少了癌细胞间的静电排斥力,有利于 E-钙黏素同源二聚体的形成,从而促进癌细胞间的同质黏附,抑制癌细胞与血管内皮细胞表面 E-选择素的黏附,形成癌细胞在淋巴管内的集团转移^[32-33]。第三,选择素介导血小板与肿瘤细胞结合。在 P-选择素的介导作用下,激活的血小板可与循环中的乳腺癌细胞结合形成“微小癌栓”,微小癌栓与血管内皮细胞黏附,停留在远处器官血管中,穿出血管壁形成转移灶;血小板聚集在癌细胞周围,还能使癌细胞逃避免疫监视,免除吞噬细胞的清除,形成远处转移。

目前关于选择素介导乳腺癌转移的信号转导机制研究报道较少。Gout 等^[34]研究发现 E-选择素可以激活结肠癌细胞 HT-29 表面的死亡受体-3,从而激活癌细胞内的 p38MAPK 和 ERK,促进肿瘤细胞跨内皮迁移。Reyes 等^[35]体外研究发现 P-选择素通过 p38MAPK 和 PI3K 信号复合体激活人结肠癌细胞系 Colo320 表面的整合素 $\alpha 5 \beta 1$,导致细胞以纤连蛋白为基质的黏附和播散能力增强。在乳腺癌转移中是否也存在相同的分子机制还有待于进一步研究证实。

4 免疫球蛋白超家族

免疫球蛋白超家族 (immunoglobulin super family, Ig-SF) 包括分子结构中含有免疫球蛋白(Ig)样结构域的所有分子,分布广泛,如血管内皮细胞、淋巴细胞、成纤维细胞、造血干细胞以及各种神经细胞等。Ig-SF 的家族成员众多,包括细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule, ICAM-1, CD54)、ICAM-2、ICAM-3、血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1, CD106)、神经细胞黏附分子 (nerve cell adhesion molecule, NCAM, CD56)、血小板内皮细胞黏附分子 1 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1, CD31) 和癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 等。Ig-SF 既能介导 Ca^{2+} 依赖性的异质黏附,又能介导 Ca^{2+} 非依赖的同质黏附,其受体或配体多为免疫球蛋白家族的黏附分子或整合素

家族的分子。

在 Ig-SF 的各个成员中, CEA 和肿瘤关系最为密切, 在多种上皮肿瘤如结肠癌、肺癌、乳腺癌等呈高表达, 并作为肿瘤疗效观察的指标之一, 但是 CEA 在肿瘤发生发展中的作用机制目前尚不清楚。ICAM-1 是近年来发现与肿瘤转移有关的黏附分子。ICAM-1 在生理情况下作为整合素 LFA-1 的配体, 通过 SFK/FAK 和 RhoA 信号途径介导白细胞与血管内皮细胞的黏附, 参与白细胞的跨内皮迁移^[36]。目前研究发现 ICAM-1 及其受体在乳腺癌及其邻近的血管内皮中呈高表达, 参与介导乳腺癌细胞与血管内皮的黏附, 其作用机制主要有两种: 第一, 血管内皮表面的 ICAM-1 作为黏蛋白 1 (mucin1, MUC1) 的配体与之结合, 一方面介导 MUC1 高表达的乳腺癌细胞与血管内皮细胞的黏附, 有利于循环系统中癌细胞的外渗; 另一方面通过 Src 家族激酶激活 PLC-1、4、5-三磷酸肌醇 (1, 4, 5-trisphosphate, IP3) 信号途径引起癌细胞的钙振荡, 导致 Rac1 和 Cdc42 介导的肌动蛋白细胞骨架的变化, 增强癌细胞的运动能力和跨内皮迁移能力, 从而参与乳腺癌的转移^[37-39]。第二, ICAM-1 可能作为整合素 $\beta 2$ 的配体在乳腺癌转移中起作用。Takahashi 等^[40]发现 ICAM-1 和整合素 $\beta 2$ 在小鼠乳腺癌细胞骨髓高转移亚克隆 4TAE/M3 细胞中较其母系细胞表达上调, 抗体阻断 ICAM-1 后, 发现癌细胞的集落形成能力和迁移能力明显下降; Markowska 等^[41]将内皮细胞分别与 C-erbB-2 阳性乳腺癌细胞和 C-erbB-2 阴性乳腺癌细胞共培养, 发现与 C-erbB-2 阳性乳腺癌细胞共培养的内皮细胞 ICAM-1 的表达明显高于对照组, 但 HER-2 状态对 ICAM-1 表达的影响和机制尚有待于进一步研究。Ig-SF 中的其他成员在乳腺癌中的研究报道较少, 尚有待于进一步研究。

5 CD44

淋巴归巢受体 CD44 是分布广泛的膜表面单链糖蛋白, 可分为标准型 (standard isform of CD44, CD44s) 和变异型 (splicing variant of CD44, CD44v)。CD44s 胞内 C 端结构域可通过锚蛋白或 ERM 复合体与细胞骨架相连。正常组织以表达 CD44s 为主; 肿瘤组织则表达丰富的 CD44v。

许多促血管生成因子 (如 VEGF、FGF-2) 和 MMPs 与 CD44v 相互联系, 参与乳腺癌的浸润和迁移, 更为重要的是多种 ECM 成分与细胞作用引发 CD44 胞内域与之下游信号分子结合 (如细胞骨架蛋白锚蛋白或癌信号分子-Tiam1) 激活细胞内信号途径, 影响细胞的生物学行为。第一, 降解细胞外基质。通过 CD44 单抗或透明质烷片段引起 CD44 的交联, 增强 MMP-9 的表达并且成簇的 CD44 作为 MMP-9 停泊位点与之结合, 使 MMP-9 避免接触组织金属蛋白酶抑制剂而失活, 从而参与降解 ECM, 使癌细胞容易穿过 ECM 和

基底膜侵入到周边组织^[42-43];另外,降解的 ECM 还可以释放 TGF- β ,在 MMP-9 作用下激活的 TGF- β 又可以促进乳腺癌细胞的生存、非停泊性生长(Anchorage-Independent Growth)和转移^[44-45]。第二,参与癌细胞的跨内皮迁移。在生长因子如肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)^[46]作用下,乳腺癌细胞分泌的 CD44 可以介导癌细胞与骨髓衍生的内皮细胞的黏附,促进癌细胞的跨内皮迁移。Zen 等^[47]发现 CD44v 可以作为 E-选择素的配体介导乳腺癌细胞与内皮细胞间的黏附,促进癌细胞的跨内皮迁移。另外,CD44 还可以显著提高整合素 LFA-1(lymphocyte function-associated antigen-1)和 VLA-4(integrin alpha 4 beta 1)的表达,然后整合素 LFA-1 和 VLA-4 通过与其它黏附分子(如 ICAM-1)结合介导癌细胞与内皮细胞间的黏附,促进乳腺癌细胞的跨内皮迁移,从而参与乳腺癌的转移^[48-49]。

CAM 作为一类重要的细胞表面受体,是肿瘤细胞与肿瘤细胞、肿瘤细胞与宿主细胞以及肿瘤细胞与 ECM 之间信息交流的传递者,不仅促进肿瘤细胞的上皮间质转变、细胞外基质的降解和重塑,还参与肿瘤细胞的器官特异性转移。目前关于 CAM 在乳腺癌转移中作用机制的研究已经取得了很大进展,并且针对 CAM 及其介导的信号通路的关键信号分子的靶向治疗在肿瘤防治中显示了潜在的临床应用价值。因此,进一步深入研究 CAM 及其介导的信号通路在乳腺癌转移中的作用,可以为乳腺癌转移的分子机制提供理论和实验依据,从而为乳腺癌转移和预后预测提供分子诊断标志物和抗转移治疗的新靶点。

【关键词】 乳腺肿瘤;转移;黏附分子;信号转导

【中图法分类号】 R737.9 【文献标识码】 A

参考文献

- [1] Shimaoka M, Takagi J, Springer T A. Conformational regulation of integrin structure and function. *Annu Rev Biophys Biomol Struct*, 2002, 31:485-516.
- [2] Hannigan G, Troussard A A, Dedhar S. Integrin-linked kinase: a cancer therapeutic target unique among its ILK. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5:51-63.
- [3] Imanishi Y, Hu B, Jarzynka M J, *et al.* Angiopoietin-2 stimulates breast cancer metastasis through the alpha (5) beta (1) integrin-mediated pathway. *Cancer Res*, 2007, 67:4254-4263.
- [4] Bertotti A, Comoglio P M, Trusolino L. Beta4 integrin activates a Shp2-Src signaling pathway that sustains HGF-induced anchorage-independent growth. *J Cell Biol*, 2006, 175:993-1003.
- [5] Matteucci E, Ridolfi E, Desiderio M A. Hepatocyte growth factor differently influences Met-E-cadherin phosphorylation and downstream signaling pathway in two models of breast cells. *Cell Mol Life Sci*, 2006, 63:2016-2026.
- [6] Wang Y, Jin G, Miao H, *et al.* Integrins regulate VE-cadherin and catenins; dependence of this regulation on Src, but not on Ras. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103:1774-1779.
- [7] Keely P J, Rusyn E V, Cox A D, *et al.* R-Ras signals through specific integrin alpha

- cytoplasmic domains to promote migration and invasion of breast epithelial cells. *J Cell Biol*, 1999, 145:1077—1088.
- [8] Kim M S, Lee E J, Kim H R, *et al.* p38 kinase is a key signaling molecule for H-Ras-induced cell motility and invasive phenotype in human breast epithelial cells. *Cancer Res*, 2003, 63:5454—5461.
- [9] Keely P J, Westwick J K, Whitehead I P, *et al.* Cdc42 and Rac1 induce integrin-mediated cell motility and invasiveness through PI(3)K. *Nature*, 1997, 390:632—636.
- [10] Baugher P J, Krishnamoorthy L, Price J E, *et al.* Rac1 and Rac3 isoform activation is involved in the invasive and metastatic phenotype of human breast cancer cells. *Breast Cancer Res*, 2005, 7:R965—974.
- [11] Morozovich G E, Kozlova N I, Cheglakov I B, *et al.* Implication of alpha5 beta1 integrin in invasion of drug-resistant MCF-7/ADR breast carcinoma cells: a role for MMP-2 collagenase. *Biochemistry (Mosc)*, 2008, 73:791—796.
- [12] Das S, Banerji A, Frei E, *et al.* Rapid expression and activation of MMP-2 and MMP-9 upon exposure of human breast cancer cells (MCF-7) to fibronectin in serum free medium. *Life Sci*, 2008, 82:467—476.
- [13] Baum O, Hlushchuk R, Forster A, *et al.* Increased invasive potential and up-regulation of MMP-2 in MDA-MB-231 breast cancer cells expressing the beta3 integrin subunit. *Int J Oncol*, 2007, 30:325—332.
- [14] Buommino E, Boccellino M, De Filippis A, *et al.* 3-O-methylfunicone produced by penicillium pinophilum affects cell motility of breast cancer cells, downregulating alphavbeta5 integrin and inhibiting metalloproteinase-9 secretion. *Mol Carcinog*, 2007, 46:930—940.
- [15] Morini M, Mottolese M, Ferrari N, *et al.* The alpha 3 beta 1 integrin is associated with mammary carcinoma cell metastasis, invasion, and gelatinase B (MMP-9) activity. *Int J Cancer*, 2000, 87:336—342.
- [16] Shao R, Bao S, Bai X, *et al.* Acquired expression of periostin by human breast cancers promotes tumor angiogenesis through up-regulation of vascular endothelial growth factor receptor 2 expression. *Mol Cell Biol*, 2004, 24:3992—4003.
- [17] White D E, Muller W J. Multifaceted roles of integrins in breast cancer metastasis. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2007, 12:135—142.
- [18] Chung J, Yoon S, Datta K, *et al.* Hypoxia-induced vascular endothelial growth factor transcription and protection from apoptosis are dependent on alpha6beta1 integrin in breast carcinoma cells. *Cancer Res*, 2004, 64:4711—4716.
- [19] Elloul S, Elstrand M B, Nesland J M, *et al.* Snail, Slug, and Smad-interacting protein 1 as novel parameters of disease aggressiveness in metastatic ovarian and breast carcinoma. *Cancer*, 2005, 103:1631—1643.
- [20] Huang W, Zhang Y, Varambally S, *et al.* Inhibition of CCN6 (Wnt-1-induced signaling protein 3) down-regulates E-cadherin in the breast epithelium through induction of snail and ZEB1. *Am J Pathol*, 2008, 172:893—904.
- [21] Yang S, Du J, Wang Z, *et al.* BMP-6 promotes E-cadherin expression through repressing deltaEF1 in breast cancer cells. *BMC Cancer*, 2007, 7:211.
- [22] Matteucci E, Ridolfi E, Desiderio M A. Hepatocyte growth factor differently influences Met-E-cadherin phosphorylation and downstream signaling pathway in two models of breast cells. *Cell Mol Life Sci*, 2006, 63:2016—2026.
- [23] Pennisi P A, Barr V, Nunez N P, *et al.* Reduced expression of insulin-like growth factor I receptors in

- MCF-7 breast cancer cells leads to a more metastatic phenotype. *Cancer Res.* 2002, 62:6529—6537.
- [24] Shibata T, Kokubu A, Sekine S, *et al.* Cytoplasmic p120^{ctn} regulates the invasive phenotypes of E-cadherin-deficient breast cancer. *Am J Pathol*, 2004, 164:2269—2278.
- [25] Gaggioli C, Hooper S, Hidalgo-Carcedo C, *et al.* Fibroblast-led collective invasion of carcinoma cells with differing roles for RhoGTPases in leading and following cells. *Nat Cell Biol*, 2007, 9:1392—1400.
- [26] Cavallaro U, Liebner S, Dejana E. Endothelial cadherins and tumor angiogenesis. *Exp Cell Res*, 2006, 312:659—667.
- [27] Suyama K, Shapiro I, Guttman M, *et al.* A signaling pathway leading to metastasis is controlled by N-cadherin and the FGF receptor. *Cancer Cell*, 2002, 2:301—314.
- [28] Hult J, Suyama K, Chung S, *et al.* N-cadherin signaling potentiates mammary tumor metastasis via enhanced extracellular signal-regulated kinase activation. *Cancer Res*, 2007, 67:3106—3116.
- [29] Potthoff S, Entschladen F, Niggemann B, *et al.* N-cadherin engagement provides a dominant stop signal for the migration of MDA-MB-468 breast carcinoma cells. *Breast Cancer Res Treat*, 2007, 105:287—295.
- [30] Tamura D, Hiraga T, Myoui A, *et al.* Cadherin-11-mediated interactions with bone marrow stromal/osteoblastic cells support selective colonization of breast cancer cells in bone. *Int J Oncol*, 2008, 33:17—24.
- [31] Narita T, Kawakami Kimura N, Sato M, *et al.* Biological functions of cell adhesion molecules in breast cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*, 1996, 23:56—60.
- [32] Alpaugh M L, Tomlinson J S, Ye Y, *et al.* Relationship of sialyl-Lewis(x/a) underexpression and E-cadherin overexpression in the lymphovascular embolus of inflammatory breast carcinoma. *Am J Pathol*, 2002, 161:619—628.
- [33] Alpaugh M L, Tomlinson J S, Kasraeian S, *et al.* Cooperative role of E-cadherin and sialyl-Lewis X/A-deficient MUC1 in the passive dissemination of tumor emboli in inflammatory breast carcinoma. *Oncogene*, 2002, 21:3631—3643.
- [34] Gout S, Morin C, Houle F, *et al.* Death receptor-3: a new E-selectin counter-receptor that confers migration and survival advantages to colon carcinoma cells by triggering p38 and ERK MAPK activation. *Cancer Res*, 2006, 66:9117—9124.
- [35] Reyes M E, George M D, Roberts J D, *et al.* P-selectin activates integrin-mediated colon carcinoma cell adhesion to fibronectin. *Exp Cell Res*, 2006, 312:4056—4069.
- [36] Thompson P W, Randi A M, Ridley A J. Intercellular adhesion molecule (ICAM)-1, but not ICAM-2, activates RhoA and stimulates c-fos and rhoA transcription in endothelial cells. *J Immunol*, 2002, 169:1007—1013.
- [37] Rahn J J, Shen Q, Mah B K, *et al.* MUC1 initiates a calcium signal after ligation by intercellular adhesion molecule-1. *J Biol Chem*, 2004, 279:29 386—29 390.
- [38] Rahn J J, Chow J W, Horne G J, *et al.* MUC1 mediates transendothelial migration *in vitro* by ligating endothelial cell ICAM-1. *Clin Exp Metastasis*, 2005, 22:475—483.
- [39] Shen Q, Rahn J J, Zhang J, *et al.* MUC1 initiates Src-CrkL-Rac1/Cdc42-mediated actin cytoskeletal protrusive motility after ligating intercellular adhesion molecule-1. *Mol Cancer Res*, 2008, 6:555—567.
- [40] Takahashi M, Furihata M, Akimitsu N, *et al.* A highly bone marrow metastatic murine breast cancer model established through *in vivo* selection exhibits enhanced anchorage-independent growth and cell migration mediated by ICAM-1. *Clin Exp Metastasis*, 2008, 25:517—529.

- [41] Markowska A, Urańska E, Domaga W. *In vitro* assessment of adhesion molecules expression by human endothelial cells cocultured with c-erbB2-positive and c-erbB2-negative breast carcinoma cell lines. *Pol J Pathol*, 2008, 59:49—54.
- [42] Yu Q, Stamenkovic I. Localization of matrix metalloproteinase 9 to the cell surface provides a mechanism for CD44-mediated tumor invasion. *Genes Dev*, 1999, 13:35—48.
- [43] Peng S T, Su C H, Kuo C C, *et al.* CD44 crosslinking-mediated matrix metalloproteinase-9 relocation in breast tumor cells leads to enhanced metastasis. *Int J Oncol*, 2007, 31:1119—1126.
- [44] Yu Q, Stamenkovic I. Transforming growth factor-beta facilitates breast carcinoma metastasis by promoting tumor cell survival. *Clin Exp Metastasis*, 2004, 21:235—242.
- [45] Yu Q, Stamenkovic I. Cell surface-localized matrix metalloproteinase-9 proteolytically activates TGF-beta and promotes tumor invasion and angiogenesis. *Genes Dev*, 2000, 14:163—176.
- [46] Mine S, Fujisaki T, Kawahara C, *et al.* Hepatocyte growth factor enhances adhesion of breast cancer cells to endothelial cells in vitro through up-regulation of CD44. *Exp Cell Res*, 2003, 288:189—197.
- [47] Zen K, Liu D Q, Guo Y L, *et al.* CD44v4 is a major E-selectin ligand that mediates breast cancer cell transendothelial migration. *PLoS One*, 2008, 3:e1826.
- [48] Wang H S, Hung Y, Su C H, *et al.* CD44 cross-linking induces integrin-mediated adhesion and transendothelial migration in breast cancer cell line by up-regulation of LFA-1 (alpha L beta2) and VLA-4 (alpha4beta1). *Exp Cell Res*, 2005, 304:116—126.
- [49] Klemke M, Weschenfelder T, Konstandin M H, *et al.* High affinity interaction of integrin alpha4beta1 (VLA-4) and vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) enhances migration of human melanoma cells across activated endothelial cell layers. *J Cell Physiol*, 2007, 212: 368—374.

(收稿日期:2009-04-02)

(本文编辑:周艳)

李东梅,冯玉梅.黏附分子介导的信号转导与乳腺癌转移[J/CD].中华乳腺病杂志:电子版, 2009,3(5):549—558.