

PDZK1 基因在 ER 阳性乳腺癌中的研究进展

崔智森 骆成玉

【摘要】 乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,其中大部分为 ER 阳性。乳腺癌的发生、发展是一个多病因、多阶段、多因素共同作用的复杂过程。PDZK1 基因是乳腺癌易感基因之一,其在 ER 阳性乳腺癌中表达明显升高,相关机制可能包括 Akt 磷酸化、MEK/ERK1/2 及 HER-2/neu 信号通路等。笔者总结了 PDZK1 基因的结构、功能及其在 ER 阳性乳腺癌中的研究进展。

【关键词】 乳腺肿瘤; 雌激素受体

【中图法分类号】 R737.9 **【文献标志码】** A

乳腺癌是女性最常见、新发病例最多、病死率最高的恶性肿瘤之一。统计数据显示女性乳腺癌新发病例数居所有恶性肿瘤的首位,所占比例高达 29%,而病死率居第 2 位,约占 15%^[1]。雌激素是女性乳腺、生殖系统、心血管和骨骼系统生长分化的主要调节因子,通过 ER 起作用,而长期暴露于雌激素中也是乳腺癌发生发展的重要因素之一^[2-3]。雌激素促进乳腺癌细胞的增殖和分化^[4]。17-β 雌二醇(17-β estradiol, E2)是雌激素的一种,参与介导正常乳腺细胞向恶性转化的信号通路^[5]。文献报道大部分乳腺癌是 ER 阳性^[6]。全基因组关联分析(Genome-Wide Association Study, GWAS)显示 PDZK1 基因是乳腺癌的相关基因之一,且在 ER 阳性乳腺癌组织中呈高表达,参与调节乳腺癌细胞生长和增殖的多个信号通路,而在 ER 阴性乳腺癌中未检测到 PDZK1 基因的表达^[7]。本文就 PDZK1 基因在 ER 阳性乳腺癌中的研究进展做一综述。

一、PDZK1 基因的结构和功能

1. PDZK1 基因的结构

PDZK1 基因属于钠氢交换调节因子(Na⁺-H⁺ exchanger regulatory factor, NHERF)家族,又称为 NHERF3,是由 Kocher 等^[8]首次在肾脏近端小管上皮细胞刷状缘发现,并于 1998 年正式被命名。PDZK1 基因位于 1 号染色体 q21.1,是相对分子质量为 63 的适配蛋白,含有 519 个氨基酸,包含 4 个蛋白质结构域,每个结构域长度在 54~80 个氨基酸之间^[9-10]。

2. PDZK1 基因的功能

PDZK1 基因表达于正常肾脏、胰腺、胃肠道、肾上腺皮质、肝脏和小肠中,而在正常人血清、乳腺组织和乳腺良性肿瘤中无表达^[5,11]。PDZK1 基因参与调控多个细胞信号转导通路,包括 EGFR 刺激的丝裂原活化的细胞外信号调节激酶(mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase, MEK)/细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated kinase, ERK)1/2(MEK/ERK 1/2)信号通路、HER-2/neu 信号通路、

胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)介导的 Akt 磷酸化等^[5,12],还作为适配/支架蛋白连接细胞膜蛋白和调控原件,调节其在上皮细胞顶端结构域表面的表达^[7],从而使 PDZK1 基因在控制细胞增殖、分化、肿瘤生长和脂质代谢等方面发挥重要作用^[10]。

二、PDZK1 基因在乳腺癌中的作用

1. PDZK1 基因在乳腺癌中的生物学行为

PDZK1 基因分布广泛,与多种肿瘤的发生密切相关。GWAS 研究发现 PDZK1 基因是乳腺癌的易感基因之一^[7]。Kim 等^[5]对 262 例乳腺癌组织和 87 例癌旁正常组织进行免疫组织化学分析,结果显示在超过 60% 的乳腺癌组织中可检测到 PDZK1 基因的表达,而在正常乳腺组织和乳腺良性肿瘤中 PDZK1 基因低表达或无表达,而且在乳腺癌组织中,其只在上皮细胞中存在,主要集中于细胞质,在实质细胞中无表达^[5,8]。Haynes 等^[13]进一步对 175 例 ER 阳性乳腺癌标本和 80 例 ER 阴性乳腺癌标本进行免疫组织化学分析,发现其在 77% 的 ER 阳性乳腺癌标本中高表达,而在 ER 阴性乳腺癌标本中低表达或无表达。

2. PDZK1 基因在乳腺癌细胞增殖中的作用机制

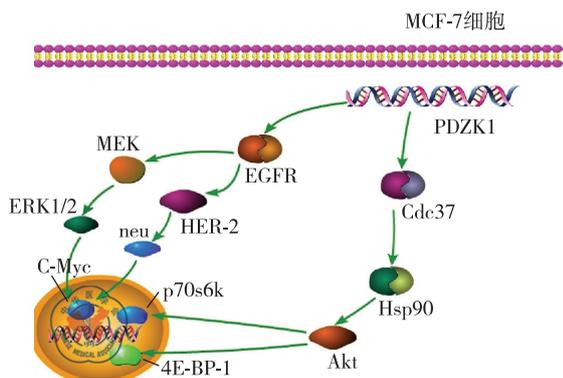
在缺少 E2 的人乳腺癌细胞系 MCF-7 中过表达 PDZK1 基因可增强细胞在软琼脂上形成集落的能力,形成的集落在数量和大小上均有所增加,同时可以检测到 c-Myc 蛋白和细胞周期蛋白 D1 的表达增加^[12];而在 MCF-7 细胞中利用 siRNA 沉默 PDZK1 基因后,进入有丝分裂 S 期的细胞数量明显减少,抑制了 MCF-7 细胞的增殖,同时伴有 c-Myc 蛋白的表达减少^[5,14],这提示 PDZK1 基因可促进乳腺癌细胞的增殖,文献报道的相关机制如下。

在 MCF-7 细胞过表达 PDZK1 基因后,细胞分裂周期同源物 37(cell division cycle 37 homolog, Cdc37)的表达水平显著增加,其是热休克蛋白 90(heat shock protein 90, HSP90)的辅助因子之一,后者可抑制 Akt 蛋白泛素化,使其降解减少,而 Akt 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶,可通过激活雷帕霉素复合体,调控核糖体激酶 p70s6k 和 4E-BP-1 两条通路,影响乳腺癌细胞增殖,从而说明 PDZK1 基因可通过作用于 Cdc37 升高 Akt 水平,促进乳腺癌细胞增殖^[12]。

ADP-核糖多聚聚合酶 1 [poly(ADP-ribose) polymerase-1,

PARP-1]是一种DNA修复酶,在DNA的损伤修复过程中发挥重要作用,也与乳腺癌耐药性密切相关。利用PARP-1抑制剂或RNA干扰技术沉默PARP-1后,MCF-7细胞的生长和增殖明显受到抑制,且伴有PDZK1基因、IGF-1受体(IGF-1 receptor, IGF-1R)和细胞周期蛋白D1显著降低,这说明PDZK1基因可与PARP-1相互影响,作用于IGF-1R和细胞周期蛋白D1,从而促进乳腺癌细胞的生长和增殖,PARP抑制剂也可能成为ER阳性乳腺癌的有效治疗药物^[15]。

除上述机制外,PDZK1基因还可作用于MEK/ERK1/2和HER-2/neu信号通路。MEK属于双重特异性蛋白激酶,既为酪氨酸蛋白激酶,又是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,活化的MEK可以激活下游ERK1/2,使其磷酸化后进入细胞核,作用于多种转录因子,促进细胞增殖。HER-2/neu属于EGFR家族的成员之一,其参与的信号通路不仅在乳腺癌的发生发展中发挥作用,也能诱导VEGF的生成,从而促进肿瘤血管形成。MEK/ERK1/2和HER-2/neu信号通路均由EGFR介导。Kim等^[5,12]研究显示,在乳腺癌细胞系中过表达PDZK1基因后,EGFR表达水平增加,从而影响EGFR介导的MEK/ERK1/2和HER-2/neu信号通路^[16-19]。主要作用机制见图1。



注:EGFR为表皮生长因子受体;Cdc37为细胞分裂周期同源物37;MEK为丝裂原活化的细胞外信号调节激酶;ERK1/2为细胞外信号调节激酶1/2;Hsp90为热休克蛋白90

图1 PDZK1基因在乳腺癌细胞中的作用机制

3. 在乳腺癌中PDZK1基因与雌激素的作用

雌激素有促进PDZK1基因表达的作用。Dunbier等^[6]纳入104例ER阳性乳腺癌患者,发现PDZK1基因表达水平与血清E2水平明显相关($r = 0.32, P = 0.006$)。Haynes等^[13]纳入174例绝经前期ER阳性乳腺癌患者,并将月经周期分为3个时间窗:W1(1~6d),W2(7~16d),W3(17~26d),检测发现PDZK1基因的表达水平W2>W3>W1,表明在月经周期中PDZK1基因的表达水平随雌激素水平的变化而变化。Mackay等^[20]给予54例ER阳性乳腺癌患者应用2周芳香化酶抑制剂(aromatase inhibitor, AI)抑制雌激素后,分别取AI应用前后的乳腺癌组织检测PDZK1基因的表达水平,发现应用AI后PDZK1基因的表达明显受到抑制。

分子生物学实验证实了在雌激素处理的乳腺癌MCF-7细

胞中PDZK1基因在雌激素刺激的早期即有表达,而用雌激素的竞争性拮抗剂他莫昔芬处理MCF-7细胞后PDZK1基因的表达明显受到抑制^[5,21]。另外,有研究者发现在E2诱导的MCF-7细胞中PDZK1基因和IGF-1R的表达均明显升高,而用IGF-1R信号通路抑制剂AG1024在E2诱导的MCF-7细胞中阻断IGF-1R后PDZK1基因的表达明显降低,用IGF-1激活IGF-1R后PDZK1基因表达明显升高,尤其在刺激之后的3~6h,这充分表明了E2影响PDZK1基因的表达过程中需要一定的中间因子参与,而IGF-1R就是其中之一^[5]。

三、结语

目前,雌激素被认为是乳腺癌发生发展过程中一个危险因子^[6,22],因此,研究雌激素刺激乳腺癌细胞生长的机制尤为重要^[12,23]。而GWAS研究发现PDZK1基因是乳腺癌易感基因之一,其在ER阳性乳腺癌中表达明显升高,并与乳腺癌的发生、发展相关。尽管目前已对PDZK1基因的结构、功能等方面有一定的了解,但其在乳腺癌转移中的作用,与其他通路间的相互作用等确切机制尚不明确,后续研究有待进一步探索。对乳腺癌发生发展过程中PDZK1基因的相关研究,可以为预防和治疗提供有效的分子生物学靶点,从而更好地降低乳腺癌的发病率和病死率。

参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(1):5-29.
- [2] Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer [J]. N Engl J Med, 2001, 344(4):276-285.
- [3] Clamp A, Danson S, Clemons M. Hormonal risk factors for breast cancer: identification, chemoprevention, and other intervention strategies [J]. Lancet Oncol, 2002, 3(10):611-619.
- [4] Bai Z, Gust R. Breast cancer, estrogen receptor and ligands [J]. Arch Pharm (Weinheim), 2009, 342(3):133-149.
- [5] Kim H, Abd Elmageed ZY, Ju J, et al. PDZK1 is a novel factor in breast cancer that is indirectly regulated by estrogen through IGF-1R and promotes estrogen-mediated growth [J]. Mol Med, 2013, 19:253-262.
- [6] Dunbier AK, Anderson H, Ghazoui Z, et al. Relationship between plasma estradiol levels and estrogen-responsive gene expression in estrogen receptor-positive breast cancer in postmenopausal women [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(7):1161-1167.
- [7] Michailidou K, Beesley J, Lindstrom S, et al. Genome-wide association analysis of more than 120 000 individuals identifies 15 new susceptibility loci for breast cancer [J]. Nat Genet, 2015, 47(4):373-380.
- [8] Kocher O, Comella N, Tognazzi K, et al. Identification and partial characterization of PDZK1: a novel protein containing PDZ interaction domains [J]. Lab Invest, 1998, 78(1):117-125.
- [9] Wang S, Yue H, Derin RB, et al. Accessory protein facilitated CFTR-CFTR interaction, a molecular mechanism to potentiate the chloride channel activity [J]. Cell, 2000, 103(1):169-179.
- [10] O Leary PC, Penny SA, Dolan RT, et al. Systematic antibody generation and validation via tissue microarray technology leading to identification of a novel protein prognostic panel in breast cancer [J].

- BMC Cancer, 2013, 13:175.
- [11] Pavlou MP, Dimitromanolakis A, Diamandis EP. Coupling proteomics and transcriptomics in the quest of subtype-specific proteins in breast cancer [J]. *Proteomics*, 2013, 13(7):1083-1095.
- [12] Kim H, Abd Elmageed ZY, Davis C, et al. Correlation between PDZK1, Cdc37, Akt and breast cancer malignancy: the role of PDZK1 in cell growth through Akt stabilization by increasing and interacting with Cdc37[J]. *Mol Med*, 2014, 20:270-279.
- [13] Haynes BP, Viale G, Galimberti V, et al. Expression of key oestrogen-regulated genes differs substantially across the menstrual cycle in oestrogen receptor-positive primary breast cancer [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 138(1):157-165.
- [14] Maras M, Vanparys C, Muylle F, et al. Estrogen-like properties of fluorotelomer alcohols as revealed by mcf-7 breast cancer cell proliferation[J]. *Environ Health Perspect*, 2006, 114(1):100-105.
- [15] Kim H, Tarhuni A, Abd Elmageed ZY, et al. Poly (ADP-ribose) polymerase as a novel regulator of 17 β -estradiol-induced cell growth through a control of the estrogen receptor/IGF-1 receptor/PDZK1 axis [J]. *J Transl Med*, 2015, 13:233.
- [16] Eroles P, Bosch A, Pérez-Fidalgo JA, et al. Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways [J]. *Cancer Treat Rev*, 2012, 38(6):698-707.
- [17] Freudenberg JA, Wang Q, Katsumata M, et al. The role of HER2 in early breast cancer metastasis and the origins of resistance to HER2-targeted therapies [J]. *Exp Mol Pathol*, 2009, 87(1):1-11.
- [18] Renoir JM, Marsaud V, Lazennec G. Estrogen receptor signaling as a target for novel breast cancer therapeutics [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 85(4):449-465.
- [19] Moulder SL. Does the PI3K pathway play a role in basal breast cancer? [J]. *Clin Breast Cancer*, 2010, 10 Suppl 3:S66-71.
- [20] Mackay A, Urruticoechea A, Dixon JM, et al. Molecular response to aromatase inhibitor treatment in primary breast cancer [J]. *Breast Cancer Res*, 2007, 9(3):R37.
- [21] Ghosh MG, Thompson DA, Weigel RJ. PDZK1 and GREB1 are estrogen-regulated genes expressed in hormone-responsive breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(22):6367-6375.
- [22] Englert NA, Spink BC, Spink DC. Persistent and non-persistent changes in gene expression result from long-term estrogen exposure of MCF-7 breast cancer cells [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2011, 123(3/5):140-150.
- [23] Shimizu T, Sugiura T, Wakayama T, et al. PDZK1 regulates breast cancer resistance protein in small intestine [J]. *Drug Metab Dispos*, 2011, 39(11):2148-2154.

(收稿日期:2015-10-08)

(本文编辑:刘军兰)

崔智森, 骆成玉. PDZK1 基因在 ER 阳性乳腺癌中的研究进展 [J/CD]. 中华乳腺癌杂志: 电子版, 2016, 10(1):47-49.

1915
CHINESE MEDICAL ASSOCIATION
中华医学会