

LASP-1 研究进展 *

黄浩然 赵 亮** 丁彦青**

(南方医科大学基础医学院病理学系, 广州 510515)

摘要 LASP-1(LIM and SH3 protein 1)最初是由乳腺癌转移性淋巴结 cDNA 文库中筛选克隆得到, 含有 LIM 和 SH3 两个结构域. LASP-1 在乳腺癌和卵巢癌等多种恶性肿瘤中高表达, 并和肿瘤发生、侵袭和转移密切相关. 近年来研究还证实 LASP-1 是抑癌基因 p53 的靶蛋白. 目前的研究均表明 LASP-1 是一种新的肿瘤转移蛋白.

关键词 LASP-1, 肿瘤转移, 抑癌基因 p53, 信号转导

学科分类号 R57, R73

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2010.00061

LASP-1 是一种肌动蛋白结合蛋白和斑联蛋白支架蛋白, 在肌动蛋白组装的多个关键部位集中, 如粘着斑、片足、膜皱襞和伪足. 近年来越来越多的研究证实, LASP-1 在乳腺癌和卵巢癌等多种恶性肿瘤中高表达, 并和肿瘤发生、侵袭和转移密切相关. 目前的证据均支持 LASP-1 作为一种新的肿瘤转移蛋白, 相信随着研究的不断深入, 必将为阐明肿瘤转移的分子机制提供理论依据, 也将为临床恶性肿瘤的治疗提供潜在的干预靶点.

1 LASP-1 概述

LASP-1 cDNA (No. X82456) 是由乳腺癌转移性淋巴结 (metastatic axillary lymph nodes, MLN) cDNA 文库中筛选克隆得到^[1], 因此命名为 MLN50. MLN50 基因染色体定位于 17q11~q21.3, 该区域还包括 c-erbB-2 和 BRCA1 癌基因, 并在 20%~30% 的乳腺癌病例中发生变异^[1-2]. MLN50 mRNA 全长约 4 000 个核苷酸组成, 所编码蛋白由 261 个氨基酸组成, 在它的氨基端含有 LIM(Lin-1 1, Isl-1 和 Mec-3) 功能域, 羧基端包含一个 Src 同源结构域 3 (Src homology 3, SH3). 鉴于 MLN50 的结构域构成而将其确定为一种新的 LIM 蛋白亚家族, 其特点在于既含有 LIM, 又含有 SH3 结构域(图 1)^[1]. 因此 MLN50 也被命名为 LIM 和 SH3 蛋白 1 (LIM and SH3 protein, LASP-1).

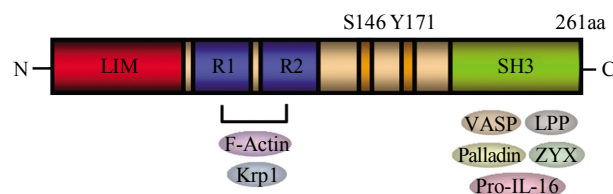


Fig. 1 Schematic models of LASP-1 domain structures

图 1 LASP-1 结构模式图

标注各结构域已鉴定的结合蛋白(Krp1: Kelch 相关蛋白 1; LPP: 脂肪瘤多见融合伴侣; VASP: 血管扩张刺激磷蛋白; Pro-IL-16: 前白介素-16). 棕色区域为已知的 146 位丝氨酸和 171 位酪氨酸磷酸化位点.

近来, 通过生物信息学分析鉴定一种新的 LASP-1 相关基因——Lasp-2, 其 cDNA 序列是通过计算机分析得到, 编码 270 个氨基酸的蛋白质, 与鼠 Lasp-2 和人 Lasp-1 分别为 97.4% 和 63.7% 的同源性, 表达于非肌细胞中^[3]. Lasp-2 是伴肌动蛋白 (nebulin) 基因的剪接变异体, 因此也命名为 LIM-nebulette. Lasp-2 为嵌合基因, 可能由定位于

* 国家自然科学基金(30901792)和南方医科大学基础医学院院长基金(JC0802)资助项目.

** 通讯联系人.

丁彦青. Tel: 020-61642148, E-mail: dyq@fimmu.com

赵 亮. Tel: 020-62789100, E-mail: liangsmu@gmail.com

收稿日期: 2010-03-28, 接受日期: 2010-05-31

染色体 10q12 的 *Lasp2-tem7l-cacnb2* 和定位于染色体 2q23 的 *nebl-arl8* 同源重组产生。LASP-2 蛋白也包含 LIM 和 SH3 结构域, 鸡、鼠、人的 LASP-2 蛋白与 LASP-1 蛋白除了连接区域明显不同, 其他区域都高度保守^[4]。

2 LASP-1 功能结构特点

LASP-1 蛋白的氨基端含有 LIM 功能域, 为一类结合有 Zn^{2+} 富含半胱氨酸的结构域, 存在于转录因子、细胞骨架蛋白和信号转导蛋白中, 由 8 个半胱氨酸和组氨酸残基排列组成(C-X₂-C-X₁₆₂₃-H-X₂-C-X₂-C-X₂-C-X₁₆₂₁-C-X₂₃-C/D/H), 作为调节性结

合结构域介导蛋白质 - 蛋白质相互作用^[1, 5-6]。LASP-1 蛋白 LIM 结构域紧接两段伴肌动蛋白样重复序列 (nebulin-like repeat) R1 和 R2 (图 1), 后者为 LASP-1 的肌动蛋白结合区域, 介导 LASP-1 与细胞膜突起部位的肌动蛋白直接相互作用^[7-12], 实际上 LASP-1 正是通过该重复序列与 Krp1 (kelch related protein 1) 相互作用。Krp1 蛋白是一种粘着斑蛋白, 涉及伪足延伸和细胞运动^[13], 它与 LASP-1 结合共定位于膜整合素 CD44 和衔接蛋白 Ezrin, 而 CD44 与 Ezrin 蛋白均介导细胞与细胞外基质接触, 以及细胞内信号转导^[13-15] (图 2)。

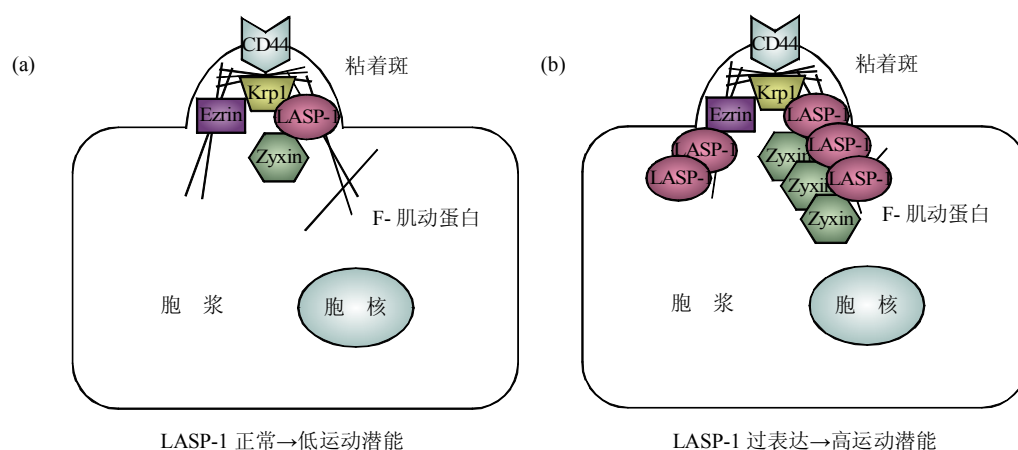


Fig. 2 Model of the putative function of LASP-1 as a zyxin recruiting protein

图 2 LASP-1 作为斑联蛋白锚定蛋白的功能模式图

(a) 正常 LASP-1 表达的细胞. (b) LASP-1 过表达的细胞及其斑联蛋白信号通路. CD44 和 Ezrin 与 LASP-1 和 Krp1 蛋白存在共定位, 可能是其上游相互作用蛋白。

LASP-1 蛋白的羧基端含有一个 SH3 结构域, 最初发现为 Src 酪氨酸激酶的非催化氨基端的一段保守序列。SH3 结构域常临近细胞质膜, 提示其在细胞器定位方面的作用^[16]。对 LASP-1 SH3 区域突变处理后通过侵袭实验证实 SH3 结构域对于细胞伪足形成、延伸和侵袭发挥关键作用^[13, 17]。LASP-1 的 SH3 结构域为富含脯氨酸的序列, 参与蛋白质 - 蛋白质相互作用, 能特异与 palladin 蛋白、脂肪瘤多见融合伴侣 (lipoma preferred partner, LPP)、前白介素 -16 (prointerleukin-16, Pro-IL-16)、血管扩张刺激磷蛋白 (vasodilator stimulated phosphoprotein, VASP) 和斑联蛋白 (zyxin, ZYX) 相互作用^[9, 18-19] (图 2)。研究表明, LASP-1 蛋白能通过其 SH3 结构域与 palladin 蛋白相互作用而介导其与肌动蛋白张力纤维束结合。Palladin 蛋白由美国科学家确认, 为可编码控

制细胞形状和运动型的一种重要的细胞骨架蛋白, 利用 RNA 干扰技术敲低 palladin 能使 LASP-1 不能结合肌动蛋白张力纤维束, 而聚集于粘着斑, 可见 palladin 对于将 LASP-1 结合肌动蛋白张力纤维束发挥关键作用^[18]。

LASP-1 蛋白富含一些具有磷酸化功能的丝氨酸 / 苏氨酸和酪氨酸残基, 调节 LASP-1 蛋白的功能与定位。LASP-1 蛋白的 146 位丝氨酸可以被 cAMP 和 cGMP 依赖的蛋白激酶 (PKA 和 PKG) 磷酸化^[7], 通过腺苷酸环化酶激活剂 Forskolin 升高兔胃黏膜壁细胞内 cAMP 水平, 能诱导部分 LASP-1 蛋白转位到富含 F-肌动蛋白的顶腔, 促进 HCl 主动分泌^[20-21]。胃泌素缺乏可导致 LASP-1 磷酸化水平降低, 在不改变 LASP-1 表达的情况下减少 HCl 分泌^[22]。用 146 位丝氨酸发生突变的 LASP-1 转染

PTK2 细胞, 可导致 LASP-1 从胞膜转移到胞浆, 继而降低细胞运动能力^[7]. 与人 LASP-1 相比, 鼠 LASP-1 的 156 位苏氨酸被 PKA 和 PKG 磷酸化. 用 Forskolin 处理鼠系膜细胞同样能在不影响肌动蛋白结构的情况下, 诱导 LASP-1 移位, 并且人与鼠各组织器官中 LASP-1 表达水平的变化相似^[23], 可见鼠 LASP-1 与人 LASP-1 功能并无差别. 人 LASP-1 的 171 位酪氨酸可被 abelson 酪氨酸激酶 (abelson tyrosine kinase, Abl) 磷酸化^[24], 而 abelson 酪氨酸激酶与造血系统肿瘤发生密切相关, 如 B 细胞淋巴瘤^[25]. 171 位酪氨酸磷酸化也与 LASP-1 与粘着斑连接相关, 进而启动细胞程序死亡, 但是与细胞运动过程动态改变无关^[24].

3 LASP-1 与细胞骨架

LASP-1 是肌动蛋白支架蛋白, 定位于粘着斑, 分布于张力纤维、片足、丝足和伪足结构附近^[7-8]. 细胞运动时通过肌动蛋白使片足延伸, 推动细胞向前运动, LASP-1 也在伪足方向聚集, 维持肌动蛋白的稳定性^[9]. 羧基端 SH3 结构域缺失的 LASP-1 蛋白仍能定位于伪足部位的肌动蛋白, 但是伪足不能延伸, 可见 LASP-1 蛋白在细胞运动过程中的重要作用^[13]. 非运动活性的血清饥饿细胞中 LASP-1 定位于细胞的周边, 当生长因子刺激细胞激活细胞运动则使 LASP-1 迅速从边缘转位到粘着斑及富含细胞表面肌动蛋白的细胞皱褶部位^[10]. 在原代培养的胃成纤维细胞中, LASP-1 主要出现在片足和膜皱褶的前缘^[7]. 在骨骼肌细胞 LASP-1 定位于 A 带和 Z 带, 说明 LASP-1 是收缩性细胞的结构蛋白^[11]. 血管平滑肌细胞和腺体肌上皮细胞也观察到 LASP-1 高表达^[26-27]. 在一些参与离子转运的上皮细胞, 如胰腺上皮、腮腺上皮、远端肾小管和集合管, LASP-1 表达水平很高.

4 LASP-1 与肿瘤的发生、发展

LASP-1 蛋白具有肌动蛋白结合区域, 体内外研究均证实 LASP-1 能与肌动蛋白结合, 可见其在细胞骨架重组调控方面的重要作用. 近年来研究发现, LASP-1 在乳腺癌和卵巢癌等多种恶性肿瘤中高表达, 并和肿瘤发生、侵袭和转移密切相关.

4.1 LASP-1 与乳腺癌

LASP-1 在 8%~12% 的乳腺癌中过表达, 病例对照临床研究观察到 LASP-1 在侵袭性乳腺癌细胞的表达明显高于纤维瘤, 分析 LASP-1 表达与临床

参数的相关性, 发现其与肿瘤组织分级、c-erbB2、雌激素和孕激素的表达无关, 而与肿瘤大小和淋巴结转移关系密切, 可见 LASP-1 在乳腺癌增殖和转移方面的重要作用^[28]. 研究还观察到 LASP-1 蛋白并不完全是一种胞浆蛋白, 也在胞核中检测到. LASP-1 在 55.4% 侵袭性乳腺癌细胞胞浆中强表达, 并于 LASP-1 核表达明显相关, 而在晚期乳腺癌和增殖迅速的表皮基底细胞中可同时观察到 LASP-1 胞浆及胞核表达增高^[28]. 体外研究证实, 将 LASP-1 转染到无内源性 LASP-1 表达的非肿瘤细胞 PTK2 中则能明显促进细胞的运动^[29], 反之采用 RNA 干扰技术敲低 LASP-1 的表达可抑制乳腺癌细胞增殖和运动能力, 细胞周期被阻滞在 G2/M 期, LASP-1 沉默的同时还伴随 LASP-1 结合伴侣斑联蛋白对粘着斑的结合能力下降, 提示 LASP-1 可能通过改变斑联蛋白的定位调节细胞功能^[26]. 在胰岛素样生长因子 I 受体 (insulin-like growth factor receptor type I, IGF-IR) 处理乳腺癌 MCF-7 细胞能激活 PI3 激酶信号通路而上调 LASP-1 的表达, 表明 LASP-1 可能作为信号转导蛋白介导 IGF-IR 在肿瘤演进中的作用^[29].

4.2 LASP-1 与卵巢癌

LASP-1 在 53.8% 的卵巢癌组织中过表达, 正常细胞则不表达 LASP-1, 还观察到即使是在临近正常上皮细胞的恶性肿瘤细胞也不表达 LASP-1. 利用 RNA 干扰技术敲低 LASP-1 表达, 发现卵巢癌 SKOV-3 细胞周期被阻止在 G2/M 期, 并且肿瘤细胞的增殖和运动明显被抑制, LASP-1 沉默的同时还伴随 LASP-1 结合伴侣斑联蛋白对粘着斑的结合能力下降, 而不影响肌动蛋白细胞骨架及粘着斑的形态, 相反斑联蛋白表达沉默不影响细胞运动能力, 也不改变 LASP-1 表达、肌动蛋白细胞骨架和粘着斑的形态, 可见 LASP-1 对于斑联蛋白在粘着斑的结合密切相关^[27]. 蛋白质组分析揭示 LASP-1 能改变细胞的蛋白质表达谱, 其中丙酮酸激酶、烯醇化酶 1 和葡萄糖脱氢酶与糖酵解代谢相关, 这解释了 LASP-1 沉默导致细胞周期被阻止在 G2/M 期, 其中丙酮酸激酶和葡萄糖脱氢酶在肿瘤细胞代谢中也发挥重要作用^[30]. 丙酮酸激酶是乳腺癌演进相关的蛋白质标志物^[31], 烯醇化酶 1 在高转移乳腺癌细胞中高表达^[32], 14-3-3 蛋白则是有丝分裂过程中 G2/M 期转化和 G2 期细胞周期检查点的抑制蛋白^[33].

4.3 LASP-1 与肝癌

体外研究证实 LASP-1 能促进肝癌细胞的生长、迁移和浸润能力. 将 LASP-1 导入 Hep3B 肝癌细胞能促进细胞增殖, 而采用 RNA 干扰技术敲除 LASP-1 抑制细胞的增殖及软琼脂中生长能力, 其原因可能是因为 LASP-1 抗凋亡作用, 因为在无内源性表达 LASP-1 的美洲绿猴肾细胞 COS-7 很容易受到过氧化氢和顺铂诱导而发生凋亡, 而高水平的 LASP-1 则可以耐受, 从而维持细胞的继续增殖^[24]. 有意思的是, 博伊登小室检测发现, 无论 LASP-1 缺失或过表达降低肝癌细胞的运动和侵袭能力, 皆说明正常细胞骨架结构和细胞运动呈现 LASP-1 浓度依赖性, 这与乳腺癌及卵巢癌中观察到的结果并不一致^[34]. 可能的解释是过多的 LASP-1 表达破坏细胞骨架结构^[26], 而 LASP-1 缺失则导致细胞内结合蛋白在粘着斑处的定位发生改变^[27].

尿激酶型纤溶酶原激活物 (urokinase-type plasminogen activator, uPA) 是肝癌重要的预后因子和治疗靶标, 最近的一项研究采用蛋白质组学技术筛选 uPA 下游作用蛋白, 发现 LASP-1 与 uPA 密切相关. uPA 上调增加 LASP-1 的表达, 后者涉及肌动蛋白微丝的组装, 二者都能促进肝癌细胞的运动. LASP-1 沉默引起肌动蛋白微丝的断裂, 从而促进 uPA 分泌和细胞的运动, 这说明肝癌细胞中 LASP-1 与 uPA 协同表达, 共同调节细胞的侵袭和运动^[35]. 我们也注意到前面提到在卵巢癌 SKOV-3 细胞中, LASP-1 的沉默并不促进肌动蛋白微丝的重组, 这表明 LASP-1 的作用具有器官特异性.

4.4 LASP-1 与结直肠癌

我们前期采用蛋白质组学技术筛选并鉴定 LASP-1 在结直肠癌组织中表达上调^[36], 提示其在结直肠癌发生、发展中的作用. 病例对照研究表明, LASP-1 过表达与结直肠癌患者的淋巴结转移和临床分期密切相关, LASP-1 过表达提示患者的不良预后, 尽管研究尚不支持 LASP-1 作为独立的预后指标预测患者的预后, 但将为临床治疗提供潜在的靶点. 体外研究证实, LASP-1 能加速细胞增殖, 促进细胞进入增殖期而提高细胞的体外增殖和克隆形成能力, 并增强细胞的侵袭和运动潜能, 这种作用伴随肌动蛋白等骨架结构的重构过程. 体内研究同样支持 LASP-1 促进肿瘤的生长和转移能力. 究其作用机制, 蛋白质组学研究揭示, LASP-1 可以调节肿瘤细胞内生物过程、细胞组件和分子功能相关蛋白的表达, 改变细胞的生物学行

为, 促进结直肠癌的发生及发展.

5 LASP-1 是抑癌基因 p53 的转录靶点

抑癌基因 p53 在肿瘤发生过程中发挥关键的作用, 越来越多的研究证实其参与肿瘤转移. 通过转染使 Hep3B (p53^{-/-}) 细胞过表达 p53, 或 5-FU 诱导 HepG2 (p53^{+/+}) 细胞内源性 p53 表达, 均可通过抑制 LASP-1 启动子活性抑制 LASP-1 的转录^[34]. 将 p53 与 DNA 结合的关键氨基酸突变后, 则不能抑制 LASP-1 的表达, 这也解释了 p53 破坏的肝癌中 LASP-1 表达上调的现象. 野生型 p53 能抑制 Hep3B (p53^{-/-}) 细胞运动和侵袭能力, LASP-1 表达也相应缺失, 而 LASP-1 表达的恢复能在一定程度上消除 p53 介导的抑制细胞增殖的作用(图 3). 由此可见, p53-Lasp1-FAP (粘着斑) 途径可能是 p53 调节细胞增殖和运动的新机制^[34].

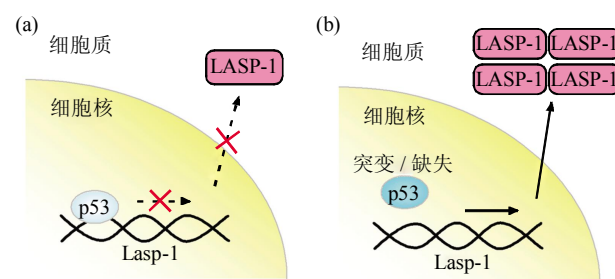


Fig. 3 LASP-1 acts as a mediator for p53 to exert its function in cell growth, migration and invasion

图 3 LASP-1 介导 p53 在细胞生长、迁移和侵袭方面的功能

(a) p53 和 LASP-1 可能涉及的信号通路. 肿瘤抑制因子 p53 在转录水平抑制 LASP-1 的表达. (b) 当 p53 发生突变、失活或缺失, LASP-1 表达上调.

6 结 语

迄今为止鉴定的结构蛋白已有 50 余种, 它们调节细胞突起部位肌动蛋白多聚体和粘着斑的重组, 越来越多的蛋白质具有结构蛋白和信号蛋白的双重功能, 一方面结合肌动蛋白, 维持肌动蛋白束的稳定性, 另一方面与其他蛋白质相互作用发挥信号通路调节作用. LASP-1 作为肌动蛋白结合蛋白和斑联蛋白支架蛋白, 在肌动蛋白组装的多个关键部位集中, 如粘着斑、片足、膜皱褶和伪足. 近年来研究表明, LASP-1 在多种恶性肿瘤中高表达, 并与肿瘤发生、侵袭和转移密切相关. 但是目前

LASP-1 蛋白作用的分子机制尚不清楚, 相信进一步的研究将为明确 LASP-1 蛋白的生物学功能提供依据, 也将为临床恶性肿瘤的治疗提供潜在的干预靶点.

参 考 文 献

- [1] Tomasetto C, Moog-Lutz C, Regnier C H, *et al.* Lasp-1 (MLN 50) defines a new LIM protein subfamily characterized by the association of LIM and SH3 domains. *FEBS Lett*, 1995, **373**(3): 245-249
- [2] Tomasetto C, Regnier C, Moog-Lutz C, *et al.* Identification of four novel human genes amplified and overexpressed in breast carcinoma and localized to the q11-q21.3 region of chromosome 17. *Genomics*, 1995, **28**(3): 367-376
- [3] Katoh M, Katoh M. Identification and characterization of LASP2 gene in silico. *Int J Mol Med*, 2003, **12**(3): 405-410
- [4] Terasaki A G, Suzuki H, Nishioka T, *et al.* A novel LIM and SH3 protein (lasp-2) highly expressing in chicken brain. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, **313**(1): 48-54
- [5] Bach I. The LIM domain: regulation by association. *Mech Dev*, 2000, **91**(1-2): 5-17
- [6] Sanchez-Garcia I, Rabbitts T H. The LIM domain: a new structural motif found in zinc-finger-like proteins. *Trends Genet*, 1994, **10**(9): 315-320
- [7] Butt E, Gambaryan S, Gottfert N, *et al.* Actin binding of human LIM and SH3 protein is regulated by cGMP- and cAMP-dependent protein kinase phosphorylation on serine 146. *J Biol Chem*, 2003, **278**(18): 15601-15607
- [8] Chew C S, Chen X, Parente J A, Jr., *et al.* Lasp-1 binds to non-muscle F-actin *in vitro* and is localized within multiple sites of dynamic actin assembly *in vivo*. *J Cell Sci*, 2002, **115** (Pt 24): 4787-4799
- [9] Keicher C, Gambaryan S, Schulze E, *et al.* Phosphorylation of mouse LASP-1 on threonine 156 by cAMP- and cGMP-dependent protein kinase. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, **324** (1): 308-316
- [10] Nakagawa H, Terasaki A G, Suzuki H, *et al.* Short-term retention of actin filament binding proteins on lamellipodial actin bundles. *FEBS Lett*, 2006, **580**(13): 3223-3228
- [11] Panaviene Z, Moncman C L. Linker region of nebulin family members plays an important role in targeting these molecules to cellular structures. *Cell Tissue Res*, 2007, **327**(2): 353-369
- [12] Schreiber V, Moog-Lutz C, Regnier C H, *et al.* Lasp-1, a novel type of actin-binding protein accumulating in cell membrane extensions. *Mol Med*, 1998, **4**(10): 675-687
- [13] Spence H J, McGarry L, Chew C S, *et al.* AP-1 differentially expressed proteins Krp1 and fibronectin cooperatively enhance Rho-ROCK-independent mesenchymal invasion by altering the function, localization, and activity of nondifferentially expressed proteins. *Mol Cell Biol*, 2006, **26**(4): 1480-1495
- [14] Naor D, Sionov R V, Ish-Shalom D. CD44: structure, function, and association with the malignant process. *Adv Cancer Res*, 1997, **71**: 241-319
- [15] Sato N, Funayama N, Nagafuchi A, *et al.* A gene family consisting of ezrin, radixin and moesin. Its specific localization at actin filament/plasma membrane association sites. *J Cell Sci*, 1992, **103** (Pt 1): 131-143
- [16] Buday L. Membrane-targeting of signalling molecules by SH2/SH3 domain-containing adaptor proteins. *Biochim Biophys Acta*, 1999, **1422**(2): 187-204
- [17] Viney R L, Morrison A A, van den Heuvel L P, *et al.* A proteomic investigation of glomerular podocytes from a Denys-Drash syndrome patient with a mutation in the Wilms tumour suppressor gene WT1. *Proteomics*, 2007, **7**(5): 804-815
- [18] Rachlin A S, Otey C A. Identification of palladin isoforms and characterization of an isoform-specific interaction between Lasp-1 and palladin. *J Cell Sci*, 2006, **119**(Pt 6): 995-1004
- [19] Li B, Zhuang L, Trueb B. Zyxin interacts with the SH3 domains of the cytoskeletal proteins LIM-nebulette and Lasp-1. *J Biol Chem*, 2004, **279**(19): 20401-20410
- [20] Chew C S, Parente J A, Jr., Chen X, *et al.* The LIM and SH3 domain-containing protein, lasp-1, may link the cAMP signaling pathway with dynamic membrane restructuring activities in ion transporting epithelia. *J Cell Sci*, 2000, **113** (Pt 11): 2035-2045
- [21] Okamoto C T, Li R, Zhang Z, *et al.* Regulation of protein and vesicle trafficking at the apical membrane of epithelial cells. *J Control Release*, 2002, **78**(1-3): 35-41
- [22] Jain R N, Brunkan C S, Chew C S, *et al.* Gene expression profiling of gastrin target genes in parietal cells. *Physiol Genomics*, 2006, **24**(2): 124-132
- [23] Su A I, Cooke M P, Ching K A, *et al.* Large-scale analysis of the human and mouse transcriptomes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**(7): 4465-4470
- [24] Lin Y H, Park Z Y, Lin D, *et al.* Regulation of cell migration and survival by focal adhesion targeting of Lasp-1. *J Cell Biol*, 2004, **165**(3): 421-432
- [25] Jumaa H, Hendriks R W, Reth M. B cell signaling and tumorigenesis. *Annu Rev Immunol*, 2005, **23**: 415-445
- [26] Grunewald T G, Kammerer U, Schulze E, *et al.* Silencing of LASP-1 influences zyxin localization, inhibits proliferation and reduces migration in breast cancer cells. *Exp Cell Res*, 2006, **312**(7): 974-982
- [27] Grunewald T G, Kammerer U, Winkler C, *et al.* Overexpression of LASP-1 mediates migration and proliferation of human ovarian cancer cells and influences zyxin localisation. *Br J Cancer*, 2007, **96**(2): 296-305
- [28] Grunewald T G, Kammerer U, Kapp M, *et al.* Nuclear localization and cytosolic overexpression of LASP-1 correlates with tumor size and nodal-positivity of human breast carcinoma. *BMC Cancer*, 2007, **7**: 198
- [29] Loughran G, Huigsloot M, Kiely P A, *et al.* Gene expression profiles in cells transformed by overexpression of the IGF-I receptor. *Oncogene*, 2005, **24**(40): 6185-6193

- [30] Altenberg B, Greulich K O. Genes of glycolysis are ubiquitously overexpressed in 24 cancer classes. *Genomics*, 2004, **84** (6): 1014–1020
- [31] Gatenby R A, Gillies R J. Why do cancers have high aerobic glycolysis?. *Nat Rev Cancer*, 2004, **4**(11): 891–899
- [32] Espana L, Martin B, Aragues R, *et al.* Bcl-x(L)-mediated changes in metabolic pathways of breast cancer cells: from survival in the blood stream to organ-specific metastasis. *Am J Pathol*, 2005, **167**(4): 1125–1137
- [33] Alvarez D, Novac O, Callejo M, *et al.* 14-3-3sigma is a cruciform DNA binding protein and associates *in vivo* with origins of DNA replication. *J Cell Biochem*, 2002, **87**(2): 194–207
- [34] Wang B, Feng P, Xiao Z, *et al.* LIM and SH3 protein 1 (Lasp1) is a novel p53 transcriptional target involved in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2009, **50**(3): 528–537
- [35] Salvi A, Bongarzone I, Micciche F, *et al.* Proteomic identification of LASP-1 down-regulation after RNAi urokinase silencing in human hepatocellular carcinoma cells. *Neoplasia*, 2009, **11** (2): 207–219
- [36] Zhao L, Wang H, Deng Y J, *et al.* Transgelin as a suppressor is associated with poor prognosis in colorectal carcinoma patients. *Mod Pathol*, 2009, **22**(6): 786–796

Progress in The Research of LASP-1*

HUANG Hao-Ran, ZHAO Liang**, DING Yan-Qing**

(Department of Pathology, School of Basic Medical Sciences, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

Abstract The LASP-1 gene was initially identified from a cDNA library of metastatic axillary lymph nodes (MLN) from human breast cancer. The Lasp-1 gene encoded a putative protein containing a LIM motif at its amino terminus and a *src* homology 3 (SH3) domain at its C-terminal part. Overexpression of LASP-1 has been reported in many kinds of malignant tumors, such as breast cancer and ovarian cancer. LASP-1 is closely related to genesis, invasion and metastasis of tumor. Recently, LASP-1 was identified as a novel transcriptional target of tumor suppressor gene p53. On the basis of the existing data, LASP-1 is a novel tumor suppressor protein.

Key words LASP-1, tumor metastasis, tumor suppressor gene p53, signal transduction pathway

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2010.00061

*This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (30901792) and Foundation of President of School of Basic Medical Sciences of Southern Medical University (JC0802).

**Corresponding author.

DING Yan-Qing. Tel: 86-20-61642148, E-mail: dyq@fimmu.com

ZHAO Liang. Tel: 86-20-62789100, E-mail: liangsmu@gmail.com

Received: March 28, 2010 Accepted: May 31, 2010