

肿瘤细胞粘附、迁移与转移的相关性*

蒋新农¹⁾ 周柔丽

(北京医科大学细胞生物学教研室, 北京 100083)

摘要 肿瘤细胞的粘附、迁移能力与癌转移密切相关. 细胞粘附分子选择素、整合素、免疫球蛋白超家族及钙粘素介导同型或异型细胞间以及细胞与基质间的粘附, 其在肿瘤细胞表面表达数量或分布方式的改变直接或间接影响着转移潜能, 是肿瘤细胞从原发瘤脱落以及着床的关键性环节. 肿瘤细胞的迁移能力被认为是癌转移的限速环节. 一般情况下, 肿瘤细胞在体内或体外的迁移能力与其转移潜能呈正相关性, 肿瘤细胞通过对迁移刺激物的趋化性及趋触性应答而完成向远离器官的转移, 其具体分子机制目前还不清楚.

关键词 肿瘤细胞, 癌转移, 粘附, 迁移, 细胞粘附分子

学科分类号 R73, Q26

癌转移是一复杂的多步骤过程. 在该过程中, 肿瘤细胞除了彼此间及与宿主细胞间相互作用外, 还与细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 成分相互作用. 肿瘤细胞的某些行为, 如粘附、铺展、迁移、骨架组装、信号传导以及增殖等等, 都与转移潜能相关. 本文对肿瘤细胞的粘附、迁移与转移的相关性作一介绍.

1 肿瘤细胞的粘附与转移

粘附可分为细胞间及细胞与基质间的粘附两大类, 其中细胞间粘附又分为同型细胞间及异型细胞间两种. 粘附由细胞表面的粘附分子所介导. 细胞粘附分子可分为选择素 (selectins)、整合素 (integrins)、免疫球蛋白超家族 (Ig superfamily) 及钙粘素 (cadherins) 等四大类. Selectins 介导异型细胞间粘附, integrins 介导异型细胞间及细胞与基质间的粘附, 免疫球蛋白超家族成员介导同型及异型细胞间的粘附, cadherins 介导同型细胞间粘附.

1.1 肿瘤细胞间的粘附与转移

在癌转移过程中, 同型细胞间粘附能力的降低导致肿瘤细胞从原发瘤上脱落, 异型细胞

间的粘附与肿瘤细胞在脉管壁着床及被宿主免疫细胞杀伤有关.

研究表明 E-cadherin (分布于上皮细胞) 的表达减少或丧失与肿瘤细胞从原发瘤上脱落密切相关. Katagiri 等^[1]发现在正常肾脏的远曲小管和收集管中均有 E-cadherin 的表达, 而在肾细胞癌中, 106 个原发病灶中仅 20 个表达 E-cadherin, 8 个转移病灶无一表达 E-cadherin. Mbalaviele 等^[2]将人乳腺癌细胞 MDA-231 直接注射入裸鼠的左心室, 使其进入动脉循环, 发现不表达 E-cadherin 的 MDA-231 细胞形成多个骨转移病灶并发展成恶病质, 而经 E-cadherin cDNA 转染的 MDA-231 细胞形成骨转移及诱导恶病质的能力大大降低. Graff 等^[3]指出在低分化的人乳腺癌、前列腺癌、结直肠癌、胃癌、食道癌、肾癌、胰腺癌、肝癌、甲状腺癌、卵巢癌及头、颈部的鳞状上皮细胞癌中, E-cadherin 的表达减少或丧失. 为此, 有人将 E-cadherin 归为转移抑制基因^[4], 其表达可抑制肿瘤细胞的侵袭和转移.

肿瘤细胞与脉管内皮细胞间的粘附与其在

* 国家自然科学基金资助项目 (39180024).

¹⁾ 武汉大学生命科学学院细胞生物学教研室, 武汉 430072.

收稿日期: 1997-07-10, 修回日期: 1997-11-28

脉管壁的着床有关。免疫球蛋白超家族成员, 如脉管内皮细胞粘附分子 (VCAM) 等, 参与肿瘤细胞的着床过程。Elices 等^[5]发现内皮细胞表面由细胞因子诱导所产生的 VCAM-1 可作为鼠类和人类黑色素瘤细胞表面整合素族分子 $\alpha_4\beta_1$ (VLA-4) 的配体, VCAM-1 通过与 $\alpha_4\beta_1$ 的结合介导黑色素瘤细胞粘附于脉管内皮细胞并加速其着床过程。由于肿瘤细胞可分泌细胞因子, 因此它很可能通过对内皮细胞表面粘附分子的调节促进自身的暂时性粘附, 然后穿出脉管形成转移灶。

E-selectin 也和肿瘤细胞与脉管壁内皮细胞的粘附有关。E-selectin 表达于细胞因子活化的脉管壁内皮细胞表面, 具有凝集素样结构域, 唾液酸化的 Le^x (sLe^x) 及 Le^a (sLe^a) 是其配体。许多人类恶性肿瘤细胞可表达 sLe^x 和 (或) sLe^a 。对 12 种人类上皮癌细胞系的研究表明, 这些细胞系在细胞因子活化的人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) 上的粘附明显依赖于 E-selectin^[6]。用白细胞介素-1 β 活化 HUVEC, 使其表达核因子 κB 并进一步诱导 E-selectin 的表达, 结果粘附于 HUVEC 上、可表达 sLe^x 的癌细胞明显增多^[7]。小鼠高肝转移癌细胞系 H-59 的体外实验显示其与肝窦内皮细胞的粘附性较弱, 但当内皮细胞被肿瘤坏死因子 γ 活化后, 此粘附性明显增强, E-selectin 的单克隆抗体可特异性地、完全消除其粘附。两个高转移的人大肠癌细胞系也有此特性, 而低肝转移的 M-27 小鼠癌细胞系无此特性。体内实验证明, E-selectin 的单克隆抗体可显著并特异性抑制 H-59 细胞的实验性肝转移^[8]。推测肿瘤细胞可能是通过细胞表面的 sLe^a 和 (或) sLe^x 而粘附于活化部位的脉管壁内皮细胞, 为侵袭基膜提供前提条件。

1.2 肿瘤细胞与 ECM 间的粘附与转移

肿瘤细胞在 ECM 的主要成分纤粘蛋白 (fibronectin, FN) 和层粘连蛋白 (laminin, LN) 上粘附能力的改变与转移潜能相关。

肿瘤细胞与 ECM 间的粘附由细胞表面的

integrin 族和非 integrin 族受体所介导。Integrins 是由 α 、 β 两个亚单位组成的异二聚体。目前发现至少有 15 种 α 亚单位和 9 种 β 亚单位, 它们通过非共价键形成至少 21 种不同的 integrins。在这些 integrin 族受体中, 与肿瘤细胞转移有关的是细胞表面的 FN 受体 $\alpha_5\beta_1$ 及 LN 受体 $\alpha_6\beta_4$ 和 $\alpha_v\beta_3$ 。用人 $\alpha_5\beta_1$ 的 cDNA 转染中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞, 发现 $\alpha_5\beta_1$ 在 CHO 细胞中的过量表达可抑制该类细胞在裸鼠中的成瘤性, 而 $\alpha_5\beta_1$ 表达水平下降的 CHO 细胞成瘤性增加^[9]。与 $\alpha_5\beta_1$ 不同, $\alpha_6\beta_4$ 和 $\alpha_v\beta_3$ 的表达与黑色素瘤细胞的侵袭、转移能力正相关^[10]。可见, 由 integrins 介导的肿瘤细胞与基质间粘附能力的改变可能直接或间接调控着肿瘤细胞的转移潜能。近年研究表明, FN 及 LN 与肿瘤细胞表面的 integrin 族受体结合后引起受体的丛集, 该变化作为外界信号启动细胞的信号转导, 从而调节某些基因的表达 (见另文), 增强肿瘤细胞的转移潜能。例如 B16 黑色素瘤细胞粘附于 LN 基质时, 基质水解酶的分泌增强即可能通过此种机制。

除了细胞表面受体量上的变化以外, 受体在细胞表面的分布也影响着肿瘤细胞的转移潜能。在正常人成纤维细胞的表面, FN 受体集中分布于局部粘附斑, 转化后的成纤维细胞表面虽然不发生 FN 受体量上的改变, 但在质膜上的分布较为分散^[11]。在正常的人上皮细胞中, LN 受体集中分布于基底面并与基膜中的 LN 结合, 但在侵袭的癌细胞中, LN 受体的分布较为分散, 有的甚至分布于整个细胞表面^[12]。推测 ECM 受体在细胞表面由集中分布转为分散分布不仅使肿瘤细胞与基质间的粘附能力下降, 而且影响信号的转导, 从而使肿瘤细胞的行为发生改变, 更易侵袭基膜、完成转移过程。

2 肿瘤细胞的迁移与转移

迁移是肿瘤细胞转移过程中必不可缺的环节之一。

肿瘤细胞出脉管的能力与转移潜能相关。

一般而言, 高转移肿瘤细胞比低转移肿瘤细胞更易穿出脉管, 但 Koop 等^[13]的实验结果表明肿瘤细胞出脉管时的迁移能力与转移潜能无关. 他们将经 ras 癌基因转染的小鼠高转移 NIH3T3 细胞、不具成瘤性的非转化 NIH3T3 细胞及原代小鼠胚胎成纤维细胞进行荧光标记后, 从静脉注射入鸡胚绒毛膜尿囊膜内并追踪细胞出脉管时的动力学过程, 发现在注射 24 h 后, 以上三种细胞均有 89% 完成了从毛细血管网出脉管的迁移过程, 故认为细胞出脉管的能力与转移能力无关.

肿瘤细胞的迁移能力也与转移潜能有关. Fridman 等^[14]发现在小鼠 Y1 肾上腺癌的两个细胞系 DM 和 HSR 中, 转移性的 DM 细胞在 LN 和 FN 基质上的迁移能力大于非转移性的 HSR 细胞. 人转移性黑色素瘤细胞在 LN 和 IV 胶原基质上的迁移能力大于原发性黑色素瘤细胞^[15]. 不难看出迁移能力强的肿瘤细胞转移能力也强.

研究表明多种物质可刺激肿瘤细胞的迁移, 如肿瘤细胞分泌因子、生长因子、ECM 成分以及癌转移靶器官的代谢产物或分泌产物等. 由这些物质刺激所产生的细胞迁移可分为随机迁移 (化学激活现象, chemokinesis) 和定向迁移两种. 定向迁移又分为趋化性迁移 (chemotaxis) 与趋触性迁移 (haptotaxis).

Silletti 报道^[16]在无血清培养条件下, 小鼠黑色素瘤细胞 B16-F1 可产生一种分子质量约 55 ku 的蛋白质因子, 该因子能促进 B16-F1 细胞的迁移, 且具有剂量依赖性. Doerr 等^[17]发现胰岛素样生长因子 I (IGF-I) 可诱导人乳腺癌细胞 MCF-7 及 MDA-231 的趋化性迁移, 抗 IGF-I 受体的抗体抑制这两类细胞对 IGF-I 的趋化性应答. 人黑色素瘤细胞 A2058 对 ECM 成分中的 LN 及 IV 型胶原浓度梯度表现出趋化性及趋触性迁移^[18].

成骨细胞分泌的某种 (些) 因子或者酶可引导癌细胞向骨组织迁移, 从而形成骨转移灶. Giunciuglio 等^[19]将处于分化过程的成骨细胞进行体外培养, 发现不同分化阶段的成骨

细胞培养上清可诱导黑色素瘤细胞和乳腺癌细胞的趋化性迁移及侵袭行为. Ohishi 等^[20]报道, 人乳腺癌细胞 H-31 (本身不产生 I 型胶原酶) 可增强人成骨样细胞 MG-63 及小鼠成骨样细胞 MC3T3-E1 产生 I 型胶原酶的能力, 该种 I 型胶原酶为基质金属蛋白酶-1, 可诱导 H-31 细胞的趋化性迁移.

肿瘤细胞在上述迁移刺激物的作用下, 产生趋化性及趋触性迁移, 完成向远离器官的转移. 细胞迁移是多步骤协同作用的结果, 包括细胞前沿的伸展, 新粘附位点的形成以及原有粘附位点在细胞尾部的释放. 迁移刺激物使肿瘤细胞定向迁移的分子机制目前还不清楚, 可能与肌醇酯信号通路的活化有关.

参 考 文 献

- 1 Katagiri A, Watanabe R, Tomita Y. E-cadherin expression in renal cell cancer and its significance in metastasis and survival. *Br J Cancer*, 1995, **71** (2): 376~379
- 2 Mhalaviele G, Dunstan C R, Sassaki A *et al.* E-cadherin expression in human breast cancer cells suppresses the development of osteolytic bone metastasis in an experimental metastasis model. *Cancer Res*, 1996, **56** (18): 4063~4070
- 3 Graff J R, Herman J G, Lapidus R G *et al.* E-cadherin expression is silenced by DNA hypermethylation in human breast and prostate carcinomas. *Cancer Res*, 1995, **55** (22): 5195~5199
- 4 McGrogan D, Bookstein R. Tumor suppressor genes in prostate cancer. *Semin in Cancer Bio*, 1997, **8** (1): 11~19
- 5 Elices M J, Osborn L, Takada Y *et al.* VCAM-1 on activated endothelium interacts with the VLA-4/fibronectin binding site. *Cell*, 1990, **60** (4): 577~581
- 6 Takada A, Ohmori K, Yoneda T *et al.* Contribution of carbohydrate antigens sialyl lewis A and sialyl lewis X to adhesion of human cancer cells to vascular endothelium. *Cancer Res*, 1993, **53** (2): 354~361
- 7 Tozawa K, Sakurada S, Kohri K *et al.* Effects of anti-nuclear factor Kappa B reagents in blocking adhesion of human cancer cells to vascular endothelial cells. *Cancer Res*, 1995, **55** (18): 4162~4167
- 8 Brodt P, Fallavollita L, Bresaliek R S *et al.* Liver endothelial E-selectin mediated carcinoma cell adhesion and promotes liver metastasis. *Int J Cancer*, 1997, **71** (4): 612~619
- 9 Giancotti F, Ruoslahti E. Elevated levels of $\alpha_5\beta_1$ fibronectin receptor suppress the transformed phenotype in CHO cells. *Cell*, 1990, **60** (5): 849~859
- 10 Jacob K, Bosserhoff A K, Wach F *et al.* Characterization of selected strongly and weakly invasive sublines of a primary human melanoma cell line and isolation of subtractive cDNA

- clones. *Int J Cancer*, 1995, **60** (5): 668~ 675
- 11 Akiyama S K, Larjava H, Yamada K M. Differences in the biosynthesis and localization of the fibronectin receptor in normal and transformed cultured human cells. *Cancer Res*, 1990, **50** (5): 1601~ 1607
- 12 Aznavoorian A, Murphy A N. Molecular aspects of tumor cell invasion and metastasis. *Cancer*, 1993, **71** (4): 1368 ~ 1383
- 13 Koop S, Schmidt E E, MacDonald I C *et al.* Independence of metastatic ability and extravasation: Metastatic ras transformed and control fibroblasts extravasate equally well. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, **93** (20): 11080~ 11084
- 14 Fridman R, Scott A F, Muller D *et al.* The role of cell adhesion and migration in the *in vitro* invasiveness of mouse adrenal carcinoma cells. *Invasion Metastasis*, 1990, **10**: 208 ~ 224
- 15 Yoshinaga I G, Vink J, Dekker S K *et al.* Role of $\alpha_3\beta_1$ and $\alpha_2\beta_1$ integrins in melanoma cell migration. *Melanoma Res*, 1993, **3**: 435~ 441
- 16 Silletti S, Watanabe H, Hogan V *et al.* Purification of B16-F1 melanoma autocrine motility factor and its receptor. *Cancer Res*, 1991, **51** (13): 3507~ 3511
- 17 Doerr M E, Jones J I. The roles of integrins and extracellular matrix proteins in the insulin-like growth factors I stimulated chemotaxis of human breast cancer cells. *J Biol Chem*, 1996, **271** (5): 2443~ 2447
- 18 Aznavoorian S, Stracke M L, Kruttsch H *et al.* Signal transduction for chemotaxis and hepataxis by matrix molecules in tumor cells. *J Cell Biol*, 1990, **110** (4): 1427 ~ 1438
- 19 Giunciuglio D, Cai T, Filanti C *et al.* Effects of osteoblast supernatants on cancer cell migration and invasion. *Cancer Lett*, 1995, **97**: 69~ 74
- 20 Ohishi K, Fujita N, Morinaga Y *et al.* H-31 human breast cancer cells stimulate type I collagenase production in osteoblast-like cells and induce bone resorption. *Clin Exp Metastasis*, 1995, **13**: 287~ 295

The Relationship Between Adhesion, Migration of Cancer Cells and Metastasis. JIANG Xin-nong, ZHOU Rou-li (*Department of Cell Biology, Beijing Medical University, Beijing 100083, China*).

Abstract The ability of tumor cell to adhere and migrate is closely related to metastasis. Cell adhesion molecules, such as selectins, integrins, Ig superfamily and cadherins mediate cell-to-cell and cell-to-matrix interactions. Cell adhesiveness changed by the different expression or distribution of cell adhesion molecules on tumor cell surfaces affects the metastatic potential directly or indirectly, so it is very important for tumor cells to separate from primary lesion and lodgement. Tumor cell migration is thought to be a major limiting step in metastasis. In general, the ability of tumor cells to migrate *in vivo* or *in vitro* is positively correlated with their metastatic potential. Once stimulated by motile factor, tumor cells can promote their migration by themselves through chemotaxis and haptotaxis, the molecular mechanism of which is unclear at present yet.

Key words tumor cells, cancer metastasis, adhesion, migration, cell adhesion molecules

邻啡罗啉-Cu 对 DNA 的损伤及其化学核酸酶活性*

马文建 曹恩华¹⁾

(中国科学院生物物理研究所, 北京 100101)

摘要 邻啡罗啉-Cu 是一种具有核酸酶活性的配合物, 可产生多种形式的 DNA 损伤, 包括碱基修饰、异常碱基位点、链断裂及交联等。近年来, 邻啡罗啉-Cu 因其切割核酸的性质及作为一种可产生活性氧的模型, 引起了学者们浓厚的兴趣, 在自由基生物学与医学及核酸化学领域受到广泛的关注。

关键词 邻啡罗啉-Cu, 化学核酸酶, DNA 损伤, 活性氧

学科分类号 Q52

* 国家自然科学基金委重点项目 (3933008)。 ¹⁾ 通讯联系人。

收稿日期: 1997-05-03, 修回日期: 1997-09-19