

文章编号: 1004-0374(2009)02-0276-04

胶原样分子与肿瘤关系研究进展

邓云, 于彬, 覃文新*

(上海交通大学医学院, 上海市肿瘤研究所, 上海200032)

摘要: 细胞外基质不仅维持着体内细胞微环境的稳定, 还在细胞的正常生长、增殖以及细胞之间的信号传导中起着重要作用。肿瘤发生时, 基质中的分子组分发生了改变, 这些改变朝着有利于肿瘤细胞生长侵袭的方向发展。在这个过程中, 细胞外基质的主要成分在合成和分解上发生巨大变化, 胶原分子便是其中之一, 胶原分子作为细胞外基质中的主要成分, 对细胞的黏附、运动、迁移等活动起着重要作用。随着研究的深入, 发现越来越多的胶原分子参与了肿瘤的发生发展。基质中还存在着一些分子, 它们在结构和胶原蛋白一样含有三螺旋胶原结构域, 在肿瘤的发生发展过程中同样发挥着重要作用。本文就包括胶原分子在内的含有胶原结构的分子在肿瘤中的作用做一综述。

关键词: 胶原; 肿瘤; 胶原样分子

中图分类号: Q71; R730 **文献标识码:** A

Roles of collagen-like molecules in tumorigenesis

DENG Yun, YU Bin, QIN Wen-xin*

(Shanghai Cancer Institute, Shanghai Jiaotong University of Medicine, Shanghai 200032, China)

Abstract: Extracellular matrix (ECM) maintains the homeostasis of the cell microenvironment *in vivo*, and also plays significant roles in the cell growth, proliferation and signal transduction between cells. While tumor occurs, the components in the ECM change, which contribute to the tumor cells growth and invasion. During this process, the components of the ECM have changed a lot, one of them is collagen. As a major component in ECM, collagen is important for the cell adhesion, mobility and migration. Furthermore, it has been shown that the types of collagens involved in tumorigenesis are increasing. There are also some other molecules which have the same triple helix collagen domain, and play their roles in the progression of tumor. Herein we review the roles of these molecules in the tumorigenesis.

Key words: collagen; tumor; collagen-like molecules

机体中的胶原分子处在不停的更新状态中, 主要是新的胶原分子合成和基质中蛋白酶作用下胶原分子降解之间的平衡。目前已发现的人类胶原分子达29种之多, 这个家族可细分为不同的类别: (1) 纤维状胶原; (2) 基底膜胶原; (3) 三螺旋结构被中断的纤维相关的胶原; (4) 短链胶原; (5) 锚定纤维胶原; (6) 多网状胶原; (7) 三螺旋结构中中断的膜相关胶原; (8) VI型胶原^[1]。当机体发生肿瘤等疾病时胶原分子的表达、在基质中的构成比等性状发生改变。胶原分子作为细胞外基质和基底膜的主要结构成分, 在肿瘤细胞离开原发灶进入血管发生远处转

移前必须被降解, 因而一定程度上成为肿瘤转移的一个物理障碍^[2], 而与它们相应的受体结合或者被分解产生的片段在肿瘤中发挥着不同的功能。另外, 体内还存在结构上和胶原分子相似的分子, 它们除了自己的功能外可能还模拟了胶原分子的部分功能。

收稿日期: 2008-10-13; 修回日期: 2008-10-30

基金项目: “973”项目(2009CB521803); 上海市国际科技合作基金项目(0841070900)

*通讯作者: qinwenxin@smmail.cn

1 肿瘤中的胶原分子

1.1 纤维状胶原 纤维状胶原包括I、II、III、V、XI、XXIV和XXVII型等七种。研究发现,纤维胶原能够减少E-钙黏蛋白基因的表达,从而诱导E-钙黏蛋白黏连复合物的解聚,最终影响组织的完整性而有利于肿瘤细胞的迁移和侵袭。胶原分子通过整合素亚基 β_1 活化FAK(focal adhesion kinase),磷酸化的FAK转位到E-cadherin/catenin复合物上并诱导 β -catenin磷酸化,随后导致E-cadherin黏连复合物解聚,抑制细胞之间的黏附,促进肿瘤细胞发生转移扩散^[3]。

I型胶原含 $\alpha 1(I)$ 和 $\alpha 2(I)$ 两种多肽链,分别由基因COL1A1和COL1A2编码。大多数的I型胶原以异三聚体的形式 $[\alpha 1(I)]_2\alpha 2(I)$ 存在,少数以同源三聚体的形式 $[\alpha 1(I)]_3$ 存在^[4]。COL1A1易发生基因重排导致分子结构和基因表达异常而诱发肿瘤,如在良性肿瘤动脉瘤样骨性囊肿中,染色体易位t(16;17)(q22,p13)导致COL1A1和USP6基因(ubiquitin-specific protease 6)发生基因融合,产生被截短的含38个氨基酸残基的COL1A1多肽变异体和USP6基因过表达^[5],第17号和22号染色体发生易位,使血小板衍生生长因子 β 基因(platelet-derived growth factor receptor beta, PDGFR β)与COL1A1融合诱发皮肤纤维肉瘤^[6]。一方面I型胶原是细胞外基质主要成分,空间上阻碍了肿瘤侵袭转移。肿瘤发生转移同时伴随对其周围基底膜和基质的降解^[2],因而大量表达的I型胶原对于肿瘤的转移是抑制的,但肿瘤细胞合成的I型胶原较正常细胞要低,在肝细胞癌中I型胶原的表达低于正常肝组织,并出现了变异体^[4,7]。另一方面I型胶原通过其分子中的GFPGR序列与内皮细胞表面的整合素受体 $\alpha_1\beta_1/\alpha_2\beta_1$ 结合,促进内皮细胞成团聚集生长,这对伤口愈合和肿瘤血管形成极其重要^[8];促进早期血管生成的药物也能引起I型胶原的沉积增多,使用I型胶原合成抑制剂溴氯哌啶酮(halofuginone),肿瘤血管的生成和肿瘤的生长都受到抑制^[4,9]。

II型胶原被作为间质软骨肉瘤的特异性标志物^[10]。肿瘤发生侵袭转移时,上皮间质变是一个必需步骤,III型胶原和I型胶原被认为对肿瘤细胞的行为和上皮细胞间质变起着重要作用^[3]。XI型胶原是在多种组织中表达的一个小胶原分子,调节组织中的小纤维形成,在已发生淋巴结转移的乳腺癌中,XI型胶原的表达随着肿瘤的发展下调,但在其他肿瘤中未发现此特征。XI型胶原在肿瘤基质中

表达下调同时周围正常组织中表达上调的现象被认为是一种机体对肿瘤的宿主反应^[11]。

1.2 IV型胶原 IV型胶原属于基底膜胶原,是构成基底膜的主要分子,将上皮细胞从下层基质中分隔开来。IV型胶原分子由 α_1 、 α_2 、 α_3 、 α_4 、 α_5 和 α_6 六种多肽链构成。分子中的三螺旋结构域是主要的功能结构域,通过其与整合素受体结合能够促进肿瘤的进展。Chellberg等^[12]报道IV型胶原通过该结构域促进了黑色素瘤细胞的黏附、扩散和运动。IV型胶原的三螺旋结构中含有一个隐秘的抗原表位HUIV26,表位的暴露对于体内血管生成调控起着重要作用,而肿瘤细胞能够识别HUIV26表位,从而调控肿瘤血管的生成及肿瘤的转移^[13]。由于表观遗传,如启动子区甲基化等导致上皮基底膜IV型胶原 α_5 和 α_6 多肽链表达缺失与结直肠癌的发生相关^[14]。

1.3 VII型胶原 VII型胶原属于锚定纤维胶原,Wetzels等^[15]通过免疫组织化学的方法,发现VII型胶原在肿瘤中的表达分布与恶性肿瘤的分化程度相关,而与肿瘤的部位和位置无关,在分化好的胃癌、肺癌、宫颈癌和卵巢癌等癌组织中VII型胶原表达高,在分化较低的腺癌中未检出VII型胶原,此外VII型胶原在如浸润性移行细胞癌这类分化较好的肿瘤组织中的表达会随着肿瘤的进展而上调,与肿瘤的进展相关。

1.4 XV和XVIII型胶原 多网状胶原XV和XVIII型胶原在结构上单独构成一个胶原家族亚类。XV型胶原在体内广泛分布,参与了细胞的黏附,稳定和加固基底膜与细胞外基质的作用,使细胞固定生活在其周围环境中,肿瘤细胞基质中XV型胶原基因表达缺失,从而使肿瘤细胞逃脱周围环境的约束。在XV型胶原基因敲除的小鼠中,肿瘤生长的速度较野生型要快很多,因而XV型胶原被提出是一个肿瘤抑制分子^[16]。XVIII型胶原共有3种变异体,启动子1产生的XVIII型胶原变异体VIC18广泛存在,是基底膜成分之一。启动子2剪切产生两个不同变异体V2C18和V3C18,受广泛转录因子调控,由肝脏特异分泌产生:V2C18是肝细胞分泌的血浆蛋白,在高度进展的肝癌中表达下调;V3C18结构上含有10个保守的半胱氨酸,其顺序与结构和细胞外frizzled(FZ)受体以及分泌型的frizzled相关蛋白(SFRPs)的富含半胱氨酸结构域(CRD)一致,因而V3C18也被称为FZC18^[17]。V3C18是一个细胞表面硫酸乙酰肝素糖蛋白,在人体21个正常组织中低表达,而在纤维化和分化好的小肝癌中高表达。

Qu elard等^[17]发现FZC18是一个新的Wnt/ β -catenin信号通路的胞外抑制剂,促进携带激活的 β -catenin突变的肿瘤细胞死亡而抑制肿瘤生长,在人肝癌中,FZC18的免疫反应与活化的Wnt信号是负相关的,并且能够在体外与Wnt3 α 结合相互作用抑制Wnt依赖的 β -catenin信号的活化。

1.5 VI型胶原 VI型胶原是由多种细胞表达分泌的脂肪细胞来源的胶原分子,由 α_1 、 α_2 、 α_3 三条多肽链共同形成高度复杂的复合物,为细胞外基质中的细胞生长提供结构支架,强化胞质中细胞因子、生长因子以及细胞表面一些配体分子的作用,同时其自身还可作为重要的信号分子^[18]。基质中VI型胶原分子的表达增加与肿瘤形成及其恶性进展相关,尤其是分子中的 α_3 亚基的表达上调,在结肠肿瘤周围ECM中的表达水平往往要高于正常组织的基质中^[19]。VI型胶原通过与表达在恶性导管上皮细胞上的NG2/硫酸软骨素蛋白多糖受体相互作用,激活Akt和 β -catenin信号通路并稳定细胞周期蛋白Cyclin D1,刺激细胞生长和抑制细胞死亡。其 α_3 肽链片段的羧基端片段是VI型胶原分子的蛋白水解产物,在鼠类和人类乳腺癌中的表达往往急剧上升^[18]。

2 肿瘤中胶原分子的动态特征

微环境中的基质成分与肿瘤细胞相互作用,基质分子一方面可以发挥信号分子的作用促进肿瘤细胞的生长,另一方面受肿瘤细胞的影响而发生包括结构、表达水平、分布的变化而朝有利于肿瘤生长转移发展。随着肿瘤的进展,胶原分子在基质中重组呈现出相关动态变化特征。在肿瘤的初期,胶原分子在形成的肿瘤附近开始密集,并逐渐增多,称为TACS-1(tumor-associated collagen signature 1);随着肿瘤的进展,紧密的胶原纤维在肿瘤周围伸展,可能由于肿瘤的生长引起基质的伸展从而分泌产生大量的胶原,试图抑制肿瘤的扩大,这一阶段为TACS-2;最后胶原纤维从正常组织到异常的肿瘤组织之间的区域中沿着肿瘤细胞迁移的方向排列,并显示不规则的形状,这代表了肿瘤的转移进展期,称为TACS-3^[20]。胶原分子的这种动态变化可能解释了同一个分子在不同时期表达情况和作用不同的现象,是机体对肿瘤发生时的应变。

3 胶原分子的衍生片段

肿瘤细胞在转移时突破基质进入到循环中,进而进入到新的组织器官形成新的转移灶,这些过程存在着直接的诱导因素,主要由正常结缔组织修复

重建过程中酶解产生的大量基质蛋白片段,包括胶原分子的小片段,这些片段对肿瘤细胞具有趋化作用,在肿瘤的转移中发挥作用^[21]。除了这一作用外,一些胶原分子的水解片段还具有其他功能,这些片段的功能可能与其相应的完整分子具有完全不同的功能。IV型胶原在基质金属蛋白酶-9的作用下产生了 α_3 (IV)NCI片段Tumstatin,该片段通过以非依赖识别RGD方式与整合素受体 $\alpha_1\beta_1$ 相结合,抑制CAP依赖的蛋白合成,诱导增生的内皮细胞凋亡,具有抗血管生成作用从而显著地抑制肿瘤生长^[22-23],此外,IV胶原的 α_1 、 α_2 、 α_6 肽链经水解可分别产生Arresten、Canstation和 α_6 (NCI),与 $\alpha_1\beta_1$ 等整合素受体结合而抑制血管生成^[24]。另外分别由VIII型胶原和XVIII型胶原产生的Vastatin和Endostatin也能抑制血管生成^[24-25],因此这类分子很多成为治疗肿瘤的靶标来抑制肿瘤的生长。XV型胶原的N端非胶原片段NC1 Restin在结构序列上与Endostatin很相似,具有60%的一致性,但并不具备抗血管生成的作用,只在FGF-2的刺激下,Restin对内皮细胞的迁移具有剂量依赖性的抑制作用,能抑制肿瘤的生长,但不能使肿瘤消退^[26]。

4 其他含胶原三螺旋结构的与肿瘤相关的分子

CTHRC1(collagen triplehelix repeat containing-1)基因最初是在筛选大鼠动脉损伤相关基因时被发现的一个新基因,在动脉损伤时出现一过性的高表达,编码产物Cthrc1是一个相对分子质量为30 k,含有12个Gly-X-Y重复片段的较短胶原样结构域的分泌型磷酸化糖蛋白^[27],表达分析发现*CTHRC1*主要存在于胚胎发育过程中正在生长的骨骼和成年小鼠的骨基质和骨膜上^[28],而它的表达能够抑制TGF- β 信号通路和胶原分子的沉积^[27];另外Cthrc1还可以作为Wnt-cofactor,抑制经典的Wnt/ β -catenin信号通路,激活非经典的PCP(planar cell polarity)信号通路^[29]。Kimura等^[30]发现Cthrc1参与了出生后的骨形成,主要是影响成骨细胞的骨形成,而对破骨细胞的骨吸收没有影响。目前发现*CTHRC1*在肿瘤组织中普遍高表达,促进黑色素瘤细胞的生长迁移^[31],然而在肿瘤中的具体作用及机制,如是否和胶原分子一样被基质蛋白酶水解切割而在肿瘤的发生发展及血管形成中发挥作用,目前正在研究当中。另外,C1q/肿瘤坏死因子 α 相关蛋白等分子也含有和胶原分子类似的Gly-X-Y重复片段三螺旋结构域,这些分子一般参与机体的免疫方面作用,在肿瘤中的作用有待进一步研究。

5 总结

尽管研究人员对肿瘤的研究已经取得了很大的进展,然而由于肿瘤细胞的特殊性、复杂性,对于肿瘤的发生发展的理解还是知之甚少。肿瘤细胞的微环境包括酸碱度、离子强度及浓度、电位等都有别于正常组织,进而使基质的分子成分结构及其与细胞基质之间的相互作用发生改变。胶原分子及含有类似胶原三螺旋结构的分子,很多都是细胞外基质和基底膜的主要成分,并与基质相互作用,参与复杂的信号网络,研究这些分子与肿瘤发生发展的关系将有助于进一步增强肿瘤生物学的理解,并可成为肿瘤治疗的一个新靶标。

[参 考 文 献]

- [1] Engel J, Bächinger HP. Structure, stability and folding of the collagen triple helix. *Top Curr Chem*, 2005, 247: 7-33
- [2] Nerenberg PS, Salsas-Escat R, Stultz CM. Collagen—a necessary accomplice in the metastatic process. *Cancer Genom Proteom*, 2007, 4(5): 319-28
- [3] Imamichi Y, Menke A. Signaling pathways involved in collagen-induced disruption of the E-cadherin complex during epithelial-mesenchymal transition, *Cell Tiss Org*, 2007, 185 (1-3): 180-90
- [4] Honma K, Miyata T, Ochiya T. Type I collagen gene suppresses tumor growth and invasion of malignant human glioma cells. *Cancer Cell Int*, 2007, 7: 12
- [5] Panagopoulos I, Mertens F, Löfvenberg R, et al. Fusion of the COL1A1 and USP6 genes in a benign bone tumor. *Cancer Genet Cytogenet*, 2008, 180(1): 70-3
- [6] Patel KU, Szabo SS, Hernandez VS, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans COL1A1-PDGFB fusion is identified in virtually all dermatofibrosarcoma protuberans cases when investigated by newly developed multiplex reverse transcription polymerase chain reaction and fluorescence in situ hybridization assays. *Hum Pathol*, 2008, 39(2): 184-93
- [7] Tannapfel A, Anhalt K, Häusermann P, et al. Identification of novel proteins associated with hepatocellular carcinomas using protein microarrays. *J Pathol*, 2003, 201(2): 238-49
- [8] Twardowski T, Fertala A, Orgel JP, et al. Type I collagen and collagen mimetics as angiogenesis promoting superpolymers. *Curr Pharm Des*, 2007, 13(35): 3608-21
- [9] Abramovitch R, Dafni H, Neeman M, et al. Inhibition of neovascularization and tumor growth, and facilitation of wound repair, by halofuginone, an inhibitor of collagen type I synthesis. *Neoplasia*, 1999, 1(4): 321-9
- [10] Müller S, Söder S, Oliveira AM, et al. Type II collagen as specific marker for mesenchymal chondrosarcomas compared to other small cell sarcomas of the skeleton. *Mod Pathol*, 2005, 18(8): 1088-94
- [11] Halsted KC, Bowen KB, Bond L, et al. Collagen alpha1(XI) in normal and malignant breast tissue. *Mod Pathol*, 2008, 21 (10): 1246-54
- [12] Chelberg MK, McCarthy JB, Skubitz AP, et al. Characterization of a synthetic peptide from type IV collagen that promotes melanoma cell adhesion, spreading, and motility. *J Cell Biol*, 1990, 111(1): 261-70
- [13] Roth JM, Caunt M, Cretu A, et al. Inhibition of experimental metastasis by targeting the HUIV26 cryptic epitope in collagen. *Am J Pathol*, 2006, 168(5): 1576-86
- [14] Ikeda K, Iyama K, Ishikawa N, et al. Loss of expression of type IV collagen $\alpha 5$ and $\alpha 6$ chains in colorectal cancer associated with the hypermethylation of their promoter region. *Am J Pathol*, 2006, 168(3): 856-65
- [15] Wetzels RH, Robben HC, Leigh IM, et al. Distribution patterns of type VII collagen in normal and malignant human tissues. *Am J Pathol*, 1991, 139(2): 451-9
- [16] Harris H. Is collagen XV a tumor suppressor? *DNA Cell Biol*, 2003, 22(4): 225-6
- [17] Quélard D, Lavergne E, Hendaoui I, et al. A cryptic frizzled module in cell surface collagen 18 inhibits Wnt/beta-catenin signaling. *PLoS ONE*, 2008, 3(4): e1878
- [18] Iyengar P, Espina V, Williams TW, et al. Adipocyte-derived collagen VI affects early mammary tumor progression *in vivo*, demonstrating a critical interaction in the tumor/stroma microenvironment. *J Clin Invest*, 2005, 115(5): 1163-76
- [19] Croix B St, Rago C, Velculescu V, et al. Genes expressed in human tumor endothelium. *Science*, 2000, 289(5482): 1197-202
- [20] Provenzano PP, Eliceiri KW, Campbell JM, et al. Collagen reorganization at the tumor-stromal interface facilitates local invasion. *BMC Med*, 2006, 4(1): 38
- [21] Mundy GR, DeMartino S, Rowe DW. Collagen and collagen-derived fragments are chemotactic for tumor cells. *J Clin Invest*, 1981, 68(4): 1102-5
- [22] Sudhakar A, Nyberg P, Keshamouni VG, et al. Human alpha1 type IV collagen NC1 domain exhibits distinct antiangiogenic activity mediated by $\alpha 1\beta 1$ integrin. *J Clin Invest*, 2005, 115(10): 2801-10
- [23] Hamano Y, Kalluri R. Tumstatin, the NC1 domain of $\alpha 3$ chain of type IV collagen, is an endogenous inhibitor of pathological angiogenesis and suppresses tumor growth. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 333(2): 292-8
- [24] Clamp AR, Jayson GC. The clinical potential of antiangiogenic fragments of extracellular matrix proteins. *Br J Cancer*, 2005, 93(9): 967-72
- [25] Felbor U, Dreier L, Bryant RA, et al. Secreted cathepsin L generates endostatin from collagen XVIII. *EMBO J*, 2000, 19(6): 1187-94
- [26] Sun Y, Wang J, Liu Y, et al. Results of a phase III trial of Endostar TM (rh-endostatin, YH-16) in advanced non-small cell lung cancer patients. *Proc ASCO*, 2005, 23: 7138
- [27] Pygay P, Heroult M, Wang QZ, et al. Collagen triple helix repeat containing 1, a novel secreted protein in injured and diseased arteries, inhibits collagen expression and promotes cell migration. *Circ Res*, 2005, 96(2): 261-8
- [28] Durmus T, LeClair RJ, Park KS, et al. Expression analysis of the novel gene collagen triple helix repeat containing-1 (Cthrc1). *Gene Expr Patterns*, 2006, 6(8): 935-40
- [29] LeClair RJ, Durmus T, Wang QZ, et al. Cthrc1 is a novel inhibitor of transforming growth factor- β signaling and neointimal lesion formation. *Circ Res*, 2007, 100(6): 826-33
- [30] Kimura H, Kwan KM, Zhang Z, et al. Cthrc1 is a positive regulator of osteoblastic bone formation. *PLoS ONE*, 2008, 3(9): e3174
- [31] Tang L, Dai DL, Su M, et al. Aberrant expression of collagen triple helix repeat containing 1 in human solid cancers. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(12): 3716-22