

DOI: 10.13376/j.cbls/2018034

文章编号: 1004-0374(2018)03-0267-09

# CDH13在恶性肿瘤中的研究进展

周 葵, 王俊杰\*

(三峡大学附属仁和医院妇产科/三峡大学妇科肿瘤研究所, 宜昌 443001)

**摘要:** T-钙黏蛋白(T-Cadherin/H-Cadherin, CDH13)是非典型的钙黏素家族中的一员。研究发现, CDH13广泛分布于正常细胞表面, 而在肺癌、乳腺癌、宫颈癌等多种恶性肿瘤中表达下调, 并证实与肿瘤的不良预后有关。在肿瘤中CDH13的再表达可抑制肿瘤细胞的增殖与侵袭。这些特性表明, CDH13可能成为恶性肿瘤风险评估和监测预后的新的分子生物学标志。现就近年来CDH13在恶性肿瘤中的研究进展进行综述。

**关键词:** T-钙黏蛋白; 甲基化; 表观遗传学; 肿瘤

中图分类号: Q785; R730.23 文献标志码: A

## Research progress of CDH13 in malignant tumors

ZHOU Wu, WANG Jun-Jie\*

(Department of Gynecology, Affiliated Ren He Hospital of China Three Gorges University-The Institute of Gynecologic Oncology, China Three Gorges University, Yichang 443001, China)

**Abstract:** CDH13 (T-Cadherin/H-Cadherin, CDH13) is an atypical member of the cadherin family. It was found that CDH13 is widely distributed on the surface of normal cells. It is often down-regulated in cancerous cells. CDH13 down-regulation has been associated with poorer prognosis in various carcinomas, such as lung cancer, breast cancer and cervical cancer. CDH13 reexpression in most cancer cell lines inhibits cell proliferation and invasiveness, and increases susceptibility to apoptosis. These properties suggest that CDH13 may represent a possible target for cancer risk and prognosis. This review summarizes the research progress of CDH13 in tumor therapy.

**Key words:** CDH13; methylation; epigenetics; tumor

钙黏蛋白是一类钙离子依赖性细胞黏附分子, 在维持实体组织形态、细胞选择性相互识别和黏附中起重要作用, 并通过多种机制发挥肿瘤生长抑制因子的角色<sup>[1]</sup>。

### 1 CDH13基因的发现

Ranscht 和 Dours-Zimmermann<sup>[2]</sup>于1991年首次在鸡胚脑组织中发现了一种独特的钙黏蛋白, 因其不编码细胞质区, 故这个截短蛋白被称作 Truncated cadherin, 即 T-钙黏蛋白(T-Cadherin/H-Cadherin, CDH13)。CDH13是由单个基因编码的一种新型的钙黏蛋白分子, 位于人类染色体16q24位点上<sup>[1]</sup>。CDH13与传统的钙黏蛋白有所不同, CDH13缺乏其他钙黏素胞内域的特征, 并且通过

糖基磷脂酰肌醇依附于细胞表面, 在神经系统的内皮细胞和心血管系统的心肌细胞膜中有着极高的表达<sup>[3]</sup>。

### 2 CDH13基因的生物学功能

#### 2.1 CDH13基因与脂联素

研究表明, 与脂联素水平相关的单核苷酸多态性(rs4783244)位于CDH13的内含子1区, CDH13是高相对分子质量脂联素受体, CDH13通过调节

收稿日期: 2017-08-29; 修回日期: 2017-12-01

基金项目: 国家自然科学基金项目(81302269); 湖北省教育厅科学研究计划项目(2017026); 湖北省自然科学基金项目(2017CFB557)

\*通信作者: E-mail: wangjunjiesx@163.com

血液和各组织中脂联素水平,可以调节血管重塑、新生内膜的形成、与炎症相关的反应以及动脉粥样硬化的发展。CDH13 不仅与脂联素受体 R1 (AdipoR1) 和 R2 (AdipoR2) 相互竞争,也干扰了这两种受体与下游细胞内靶目标的耦合。所有这些证据都表明,CDH13 在心血管疾病的发展中起重要作用,可作为疾病预防和管理目标的潜在指标<sup>[4]</sup>。

## 2.2 CDH13 基因参与细胞生长和细胞信号转导的调控

CDH13 比较确定的功能是在胚胎时期参与神经元生长的调节,Takeuchi 等<sup>[5]</sup>将 CDH13 cDNA 的表达载体成功转染入 CDH13 表达阴性的 TGW 和 NH-12 神经母细胞瘤细胞株时发现,细胞失去了对表皮生长因子的促有丝分裂增殖反应,推测 CDH13 可能在神经元的生长发育中担任抑制因子的角色。Zhou 等<sup>[6]</sup>发现,CDH13 在皮肤基底角化细胞的生长过程中可能起着负性调节作用。Joshi 等<sup>[7]</sup>研究发现,在人脐静脉内皮细胞系 (human umbilical vein endothelial cells, HUVECs) 中,CDH13 的过表达可上调生长调节因子磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3 kinase, PI3K)、苏氨酸蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB/Akt) 等的活性,下调 p38 MAPK 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 的活性,使细胞免受由各种细胞因子所诱导的细胞凋亡,这提示 CDH13 可能发挥一个潜在的信号功能。进一步研究表明,在细胞信号转导的过程中,CDH13 能够结合低密度脂蛋白和脂联素并激活核因子- $\kappa$ B,通过 NF- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ -gene binding) 信号通路发挥核心作用<sup>[4]</sup>。

## 3 CDH13 基因在恶性肿瘤中的表达

研究发现,CDH13 广泛分布于正常细胞表面,而在多种恶性肿瘤中表达明显减少或缺失,如侵袭性垂体腺瘤、鼻咽癌、口咽部鳞状细胞癌 (oropharyngeal squamous cell carcinoma, OPSCC)、食管癌、胃癌、肺癌、结直肠癌、前列腺癌、急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL)、慢性髓细胞性白血病 (chronic myelogenous leukemia, CML)、视网膜母细胞瘤<sup>[8-18]</sup>等。值得一提的是,在肝癌中 CDH13 基因的表达与肿瘤的进展之间的关系还存在争议<sup>[2]</sup>,可能是因为 CDH13 在正常肝脏实质细胞和肝癌细胞中表达的异质性,导致在评估 CDH13 在肝癌中到底是高表达还是低表达时存在差异性;同时,肝实质细胞和肝血管内皮细胞在

所有的研究中并未分开研究,这可能也会影响研究结果<sup>[3]</sup>。

Wei 等<sup>[18]</sup>研究发现,在胃癌中 CDH13 表达的下降与吸烟、肿瘤体积增大、淋巴结转移相关,而与性别、年龄、酒精摄入、幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, HP) 感染、分化程度、胃癌中血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达无明显关联。研究表明,长期吸烟患者表现出低水平的 CDH13,有吸烟史的患者较无吸烟史患者的术后生存率更低。

在 CML 患者中,CDH13 的表达与性别、年龄、脾脏肿大程度以及外周血白细胞、血小板计数、血红蛋白水平等因素无明显关联。CDH13 基因表达缺失常发生在 Sokal 高风险患者中<sup>[12]</sup>。多项研究表明,CDH13 的再表达可以抑制肿瘤的生长与侵袭<sup>[3,19]</sup>。Lin 等<sup>[20]</sup>研究发现,在人膀胱癌 5637 细胞株中转染入 CDH13 siRNA 后,CDH13 表达明显下降,肿瘤细胞的迁移和侵袭性明显增强。Lee 等<sup>[21]</sup>研究发现,将 CDH13 的表达载体稳定转染入 CDH13 低表达的人类乳腺癌细胞株 MDAMB435 中,细胞的侵袭性减弱;将 CDH13 成功转染的细胞注射入裸鼠的乳腺皮下肿瘤脂肪层后,肿瘤的生长速率减缓,且肿瘤细胞的形态发生了变化。Wang 等<sup>[22]</sup>研究发现,将 CDH13 表达载体稳定转染入人前列腺癌细胞株 DU145 中,细胞的运动性减弱。Yurlova 等<sup>[23]</sup>研究发现,将含有 CDH13 cDNA 的质粒 pcDNA3.1 稳定转染入小鼠黑色素瘤细胞株 B16F10 中,肿瘤细胞的生长速率明显减缓。CDH13 可能作为抑癌基因在肿瘤的进展中发挥作用。

## 4 CDH13 基因在恶性肿瘤中的作用机制

### 4.1 CDH13 基因与 DNA 甲基化

DNA 甲基化 (DNA methylation) 是一种表观遗传修饰机制,是肿瘤中最常见的大分子修饰之一<sup>[24]</sup>。大多数正常组织没有基因的高度甲基化,但在肿瘤中数个 CpG 岛 (CpG island) 被高度甲基化,导致染色质构象改变,使得相关基因不能表达。

目前,在许多特定的基因组中发现了异常的 DNA 甲基化:肿瘤抑制基因、原癌基因、参与细胞黏附的基因,如 CDH13、E-Cadherin (CDH1) 和 Cyclin D2 等。研究发现,在正常组织中 CDH13 mRNA 的表达非常高,但在多种肿瘤组织中经常检测到 CDH13 CPG 岛的甲基化以及 CDH13 基因的表达沉默,且 CDH13 基因甲基化与肿瘤的侵袭、

复发以及不良预后显著相关, 如鼻咽癌、口咽部鳞状细胞癌、食管癌、肺癌、前列腺癌、ALL、膀胱癌、胆囊癌、子宫内膜癌、卵巢癌、乳腺癌、黑色素瘤脑转移瘤 (melanoma brain metastases, MBMs)、宫颈癌、急性髓细胞性白血病 (acute myeloid leukemia, AML) [8,10-11,15-17,25-31] 等。这种相关性在结直肠癌 [31]、淋巴瘤 [32] 中不是很显著。通常情况下, CDH13 启动子甲基化一般发生在癌症病变的早期, 而且常常与杂合子的丢失有关, 从肿瘤的发生到转移过程中一直存在。因此, 推测 CDH13 失活可能导致肿瘤发生和侵袭, CDH13 可能为抑癌基因。

## 4.2 CDH13基因在肿瘤发生发展中的分子机制

### 4.2.1 CDH13基因与头颈部肿瘤

Zhou 等 [14] 研究发现, 过半数的垂体腺瘤中 CDH13 基因表达明显下降或沉默, DNA 甲基化是垂体腺瘤中 CDH13 基因失活的主要原因。而 CDH13 可通过抑制血管内皮细胞迁移或是 PI3K、Akt 和哺乳动物雷帕霉素靶向基因 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 即 PI3K/Akt/mTOR 通路来抑制血管生成, 因而推测 CDH13 基因表达降低是垂体腺瘤发生的一个重要机制。研究发现, 促进散发性脑垂体腺瘤发生的信号通路途径有两类: RB 通路和 p53 通路。失活的 RB 通路可能对散发性垂体腺瘤的发展起到“启动”的作用, 而通过 p53 途径失活的基因可能起到“促进”作用。CDH13 属于 RB 通路基因, 而 RB 通路在细胞分化、细胞凋亡和染色体基因组的稳定中发挥着重要作用。RB 基因通过与染色体重塑因子 (chromosome remodeling factors, CRFs) 和核转录因子 E2Fs 结合使细胞阻滞在 G<sub>1</sub> 期, 从而抑制了细胞周期进展所需的基因的表达。充分的证据证明, 表观遗传变异导致的 RB 通路的失活在垂体腺瘤中起着非常重要的作用。

据报道, CDH13 基因不仅在鼻咽癌患者中甲基化率非常高, 它在 EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV) 携带者中也非常高, 这就限制了 CDH13 在鼻咽癌中的诊断价值 [15]。在 OPSCC 中, CDH13 甲基化状态与人乳头瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 有一定的联系, HPV<sup>+</sup> 的 OPSCC 患者 CDH13 甲基化率明显高于 HPV<sup>-</sup> 的 OPSCC 患者 [16]。

Yan 等 [33] 研究发现, H19/miR-675/CDH13 基因通路在脑神经胶质瘤的进展中起着重要作用, H19 通过作用于其衍生物 miR-675 进而抑制 CDH13 的表达, 从而促进脑神经胶质瘤的侵袭。此外, Huang 等 [34] 研究发现, CDH13 在脑神经胶质瘤中

的过表达可上调 p21, 进而通过阻滞 G<sub>2</sub>/M 期的基因转录来抑制肿瘤细胞的增殖。

### 4.2.2 CDH13基因与消化系统肿瘤

Jin 等 [35] 研究发现, 在食管癌中, CDH13 甲基化的发生是有组织特异性的, CDH13 在食道腺癌 (esophageal adenocarcinoma, EAC) 中的甲基化率明显高于食管鳞状细胞癌 (esophageal squamous-cell carcinoma, ESCC), 所以 CDH13 甲基化可以作为一个特异性的 EAC 肿瘤标志物。在胃癌中, CDH13 甲基化水平与 E-Cadherin、蛋白基因产物 9.5 (protein gene product 9.5, PGP 9.5) 的甲基化水平呈正相关, 与长散在重复序列 1 (long interspersed nuclear elements, LINE-1) 的甲基化水平呈负相关 [36]。在侵袭性结肠癌的进展过程中, DNA 甲基转移酶的表达和 CDH13 的甲基化率都逐步增加 [37]。Park 等 [38] 研究发现, CDH13 的过表达可能通过调节腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 的活性, 进而抑制结直肠癌细胞的增殖, CDH13 甲基化与结直肠癌的发生发展以及分化程度密切相关 [39]。

Chan 等 [40] 研究发现, 肝癌中 CDH13 的表达与肿瘤大小、分期、核分化程度、静脉浸润, 肝硬化没有明显关联, 但是 CDH13 甲基化与肝癌细胞增殖和肝癌的进展密切相关; 此外, CDH13 的过表达通过 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 信号通路能够显著抑制 c-Jun 磷酸化进而抑制 c-Jun 活性, 从而对肿瘤的进展起着抑制作用。据报道, 由肝癌细胞分泌的成纤维细胞生长因子 2 (fibroblast growth factor, FGF-2) 可能会诱导 CDH13 在肝癌组织内皮细胞中的表达 [3,41]。

Ginesta 等 [42-43] 研究发现, 在胰腺癌中 CDH13 甲基化与肿瘤的生长部位相关, 此外 *K-Ras* 基因突变可能在 CDH13 的甲基化中起着一定作用。在胆囊癌中, CDH13 的过表达可能通过下调 Akt 的表达以及激活 SET7/9-p53 信号通路来抑制肿瘤的进展 [44]。Adachi 等 [45] 研究发现, E 盒结合锌指蛋白 1 (zinc-finger E-box binding homeobox 1, Zeb1) 通过抑制 CDH13 的转录进而下调 CDH13 的表达, 从而提高胆囊癌侵袭能力, 此外 CDH13 可能参与调控上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)。

### 4.2.3 CDH13基因与女性生殖系统肿瘤

在子宫内膜癌中, CDH13 有着明显的基因甲基化, 其甲基化与年龄、分化状态、肿瘤浸润深度等密切相关 [46]。子宫内膜癌中 CDH13 基因甲基化



与 p53 基因突变密切相关<sup>[47]</sup>。数据表明, CDH13 甲基化与宫颈癌患者的年龄显著相关, 在宫颈上皮内瘤变到侵袭性宫颈癌的发展过程中, CDH13 启动子甲基化率显著增加, 多肿瘤抑制基因 1 (multiple tumor suppressor 1, MTS1) 的表达与 CDH13 甲基化率有密切联系<sup>[48]</sup>。

CDH13 在卵巢透明细胞腺癌中的甲基化率明显高于非透明细胞癌型卵巢癌<sup>[49]</sup>。Widschwendter 等<sup>[50]</sup>研究发现, 在卵巢癌中位于 1q 区域和相邻着丝粒区域的卫星 DNA 的低甲基化与卵巢癌的进展密切相关。卫星 DNA 甲基化与患者年龄无关, 但与肿瘤分期和分级密切相关, 重要的是, 比起肿瘤的分级与分期, 在 1 号染色体的 SAT2 DNA 广泛低甲基化是不良预后的更有效的生物指标。在卵巢癌中, CDH13 的甲基化与三种类型 satellite DNA, 主要是与卫星 2 (satellite 2, SAT2) DNA 低甲基化密切相关; CDH13 与 SAT2 在表观遗传修饰中的相互作用在乳腺癌中也有报道, 表明 CDH13 甲基化可作为卫星 DNA 低甲基化的一个标志。在卵巢癌、肾母细胞瘤、乳腺癌中也可发现卫星 DNA 低甲基化与全基因组 DNA 低甲基化密切相关。1q 区域和相邻着丝粒区域不平衡的重排可能导致基因的失衡, 从而导致肿瘤的发生。卫星 DNA 低甲基化对肿瘤相关的基因表达有着间接的影响, 可能是通过影响 DNA 结合蛋白的吸收来发挥作用。

#### 4.2.4 CDH13 基因与血液系统肿瘤

研究发现, 在 B-ALLs 患者中, 成年患者比儿童患者更易表现出 CpG 岛甲基化表型阳性。即使是同一类型的肿瘤, 不同个体 CpG 岛的甲基化都可能存在明显差异<sup>[11]</sup>, 但是 CDH13 甲基化在白血病中的具体作用机制尚不明确。Mu 等<sup>[51]</sup>研究发现, CML 患者中存在特征性的断裂点簇集区 (breakpoint cluster region, BCR) 和 Abelson 鼠白血病病毒癌基因同源物 (abelson murine leukemia viral oncogene homolog, ABL) 即 BCR/ABL 融合基因。BCR/ABL 基因能降低 DNA 修复能力, 阻断细胞凋亡, 抑制骨髓前体细胞的分化, 其编码的融合蛋白具有异常的酪氨酸激酶活性, 通过激活多个信号转导途径调节细胞的增殖和存活。研究发现, CDH13 的细胞生长抑制功能与 G<sub>2</sub> 期的阻滞以及 p21 的表达相关联。CDH13 基因在 CML 初发和急变患者中都低表达, 而且在 CML 急变患者中, CDH13 基因表达水平较初发患者进一步降低, 而且其表达水平与 BCR/ABL 融合基因的表达呈负相关, 提示 CDH13 基因的表达可

能受到 BCR/ABL 融合基因的调控。有研究报道, 早幼粒白血病 - 维甲酸受体 (PML/RAR $\alpha$ ) 融合基因募集 DNA 甲基转移酶作用于维甲酸靶促进子, 导致其表达的沉默和白血病细胞分化的阻滞, 而 BCR/ABL 是否通过这一机制调节 CDH13 基因的表达还有待进一步研究。CML 前体细胞的无序增殖还与 BCR/ABL 诱导的  $\beta$ 1 整合素介导的细胞黏附和信号异常有关, 而 CDH13 的表达能调节细胞膜表面  $\beta$ 1 整合素的水平, 增强细胞与基质的黏附, CDH13 的低表达可能是 BCR/ABL 融合基因诱导整合素受体异常调节的结果。

在淋巴瘤中, CDH13 和 CDH1 经常发生甲基化, 且 CDH13 的表达与 CDH1 和凝血酶敏感素 18 型基序的解聚素样金属蛋白酶 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 18, ADAMTS18) 的表达呈正相关<sup>[32]</sup>。Ogama 等<sup>[52]</sup>研究发现, CDH13 异常甲基化导致的基因沉默和等位基因的杂合性缺失与弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, B-DLCLs) 的发生密切相关; 同时, 研究发现, 在 B-DLCLs 中 CDH13 基因的甲基化率与 p15 和 MTS1 基因相似, CDH13 甲基化与 p15 或 MTS1 的甲基化密切相关。在非霍奇金淋巴瘤中, 肌细胞增强因子 2B (myocyte enhancer factor 2B, MEF2B) 的基因突变通过降低 MEF2B 靶基因 (包括 CDH13) 的活性来调节细胞的迁移和上皮间质转化, 进而促进 DLBCL 的肿瘤进展<sup>[53]</sup>。

#### 4.2.5 CDH13 基因与其他恶性肿瘤

在肺癌中, CDH13 甲基化与性别及组织学类型密切相关, CDH13 在女性患者中的甲基化率明显高于男性患者; 而在肺腺癌中, 其甲基化率明显高于肺鳞状细胞癌, 且其甲基化与雌激素受体 1 (estrogen receptor 1, ER1) 基因的超甲基化相关<sup>[54-55]</sup>。Millares 等<sup>[8]</sup>研究发现, CDH13 的甲基化率随肺癌原发肿瘤的增大、分期的提高而升高, 且与肺癌患者的淋巴结转移率有明显关系。但是也有研究发现, 在控制病理分期的条件下, CDH13 甲基化与肺癌患者的无复发生存率 (recurrencefree survival, RFS) 之间没有显著相关性<sup>[56]</sup>。

在乳腺癌中, CDH13 甲基化与肿瘤亚型、肿瘤大小、病理分期、淋巴管侵犯、核分级、雌激素受体 (ER)、孕激素 (progesterone receptor, PR) 受体以及人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 的表达之间有一定联系<sup>[24,57-58]</sup>。也有研究表明, CDH13 甲基化虽与乳腺癌风险密

切相关, 但是 CDH13 启动子甲基化与乳腺癌患者的总体生存率 (overall survival, OS) 和无病生存率 (disease free survival, DFS) 无显著相关性, 这可能限制了 CDH13 在乳腺癌患者预后的诊断价值<sup>[24,59]</sup>。

Lin 等<sup>[20]</sup> 研究发现, 在膀胱癌中, CDH13 表达下降可能通过上调基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase 2, MMP2) 的表达, 进而促进肿瘤的侵袭和转移。此外, CDH13 在非肌层浸润性膀胱癌 (non-muscle invasive bladder cancer, NMIBC) 中甲基化率很高, 并且与肿瘤进展、分级和分期以及肿瘤大小、预后、复发等密切相关, 但与年龄、性别及肿瘤数目之间没有显著关联。相比无 CDH13 甲基化的患者, 发生 CDH13 甲基化的肿瘤患者的预后生存率短而复发率更高<sup>[30,60]</sup>。

在皮肤鳞状细胞癌中, CDH13 通过抑制  $\beta$ 1 整合蛋白的内化降低肿瘤细胞的侵袭性<sup>[3]</sup>。Kyriakakis 等<sup>[61]</sup> 研究发现, 在皮肤鳞状细胞癌中, CDH13 过表达与表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 和 Ras 同源基因 (Ras homologous oncogenes, Rho) 的活性有关, CDH13 可能通过“辅助”负调节配体依赖性 EGFR 信号通路而抑制癌细胞恶性生物学行为。此外, CDH13 的表达可能还与 VEGF 有关, CDH13 表达沉默可促进肿瘤生长与转移<sup>[62]</sup>。

Bosserhoff 等<sup>[63]</sup> 研究发现, 在恶性黑色素瘤中, CDH13 的表达与 p21 和 p27 的表达密切相关, CDH13 作为一种促凋亡的肿瘤抑制基因, 通过拮抗 Akt、cAMP 反应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB)、激活蛋白 1 (activator protein 1, AP-1) 和 FOXO3a (forkhead box O3, FOXO3a) 也就是 Akt/CREB/AP-1/FOXO3a 信号通路, 进而抑制恶性黑色素瘤的进展、侵袭与转移。此外, Ellmann 等<sup>[19]</sup> 研究发现, 在黑色素瘤中, CDH13 的表达与 POU 结构域 3 类的转录因子 2 (POU domain, class 3, transcription factor 2, POU3F2) 的表达呈负相关, POU3F2 可能通过抑制 CDH13 的转录来促进肿瘤细胞的增殖与侵袭。

在前列腺癌中, CDH13 的表达与 EGFR 和胰岛素样生长因子 -1 受体 (insulin-like growth factor 1 receptor, IGF-1R) 的活性有关, CDH13 的过表达抑制了 EGFR/IGF-1R 的磷酸化 (激活状态), 从而抑制了肿瘤细胞的增殖<sup>[64-65]</sup>。此外, CDH13 蛋白水平与细胞角蛋白 8 (cytokeratin 8, CK8) 和 p63 的表达有关。CDH13 和 Cyclin D2 甲基化的一致性在前

列腺癌中也有过报道<sup>[3,14]</sup>。

Bromhead 等<sup>[66]</sup> 发现在骨肉瘤中, CDH13 的表达与肿瘤的预后有关, 雌、孕激素以及表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 可能通过调节 CDH13 的转录进而影响肿瘤的预后。在神经母细胞瘤中, EGF 也参与到 CDH13 表达的调控中<sup>[5]</sup>。

### 4.3 CDH13促进肿瘤新生血管形成

CDH13 在肿瘤的发展中有着双重作用。在大多数情况下, CDH13 对肿瘤细胞的增殖和侵袭有着负调控作用; 同时, CDH13 对肿瘤的新生血管化有着积极的作用<sup>[3]</sup>, 如肝细胞癌<sup>[14]</sup>、乳腺癌<sup>[18]</sup>等; 但是, 也有研究表明, 黑色素瘤中 CDH13 的高表达抑制肿瘤的生长和血管的生成, 所以 CDH13 的表达与血管生成之间的关系需要进一步的阐明<sup>[18]</sup>。

此外, CDH13 与酪氨酸激酶受体的相互作用可能在肿瘤发生中起着重要作用。CDH13 对蛋白质糖基化的调控在肿瘤进展中起着一定的作用, 但是其具体机制也有待进一步研究<sup>[3]</sup>。

上述多项研究阐明了 CDH13 在恶性肿瘤发生、发展、侵袭、转移中的多种分子机制, 现归纳入表 1。

## 5 临床应用与前景

在人类肿瘤中, 基因突变或缺失导致的基因损伤十分常见, 而肿瘤抑制基因启动子区域的甲基化导致的基因沉默可能比其更加普遍。肿瘤相关基因的转录抑制与启动子甲基化也可能会影响肿瘤细胞的生物学行为, 更重要的是, 可能会影响经治疗后的肿瘤的复发和肿瘤患者的总生存率。CDH13 的表达与多种肿瘤的发生密切相关, 如食管癌<sup>[17]</sup>、结直肠癌<sup>[38]</sup>、乳腺癌<sup>[57]</sup>等。由此, 可以应用敏感的高通量 DNA 甲基化分析技术来对各种特异性的肿瘤进行检测, 并可以用来判断肿瘤的发展与预后。肿瘤进展及疾病特异性生存率 (disease-specific survival, DSS) 与肿瘤抑制基因的甲基化状态有关。相比无 CDH13 甲基化的患者, 发生 CDH13 甲基化的肿瘤患者的预后生存率低且复发率更高。CDH13 甲基化可能作为前列腺癌<sup>[10]</sup>、CML<sup>[12]</sup>、AML<sup>[26]</sup>、卵巢癌<sup>[50]</sup>、非肌层浸润性膀胱癌<sup>[60]</sup>、肺腺癌<sup>[67]</sup>等恶性肿瘤的诊断、复发与预后的一个独立的预测指标, 对 CDH13 甲基化的患者要加强随访及有效的术后干预, 这为个体化治疗提供了可行的方案。研究数据表明, CDH13 基因的表达可作为预测患者对干扰素治疗的细胞反应的一个独立的指标, CDH13 表达正常者对干扰素治疗方案的敏感性以

表1 CDH13在恶性肿瘤中的表达、临床特征以及分子机制

肿瘤类型	CDH13表达	临床特征	相关分子机制
神经母细胞瘤 <sup>[5]</sup>	下调	肿瘤进展	EGF
慢性粒细胞白血病 <sup>[12]</sup>	下调	肿瘤进展	BCR、ABL、p21
垂体腺瘤 <sup>[14]</sup>	下调	肿瘤发生、侵袭	PI3K、Akt、mTOR
口咽部鳞状细胞癌 <sup>[16]</sup>	下调	肿瘤进展	HPV
胃癌 <sup>[18,36]</sup>	下调	肿瘤大小、淋巴结转移、预后	HP、LINE-1、CDH1、PGP9.5
膀胱癌 <sup>[20,30]</sup>	下调	肿瘤发生、进展、分期、分级、预后、复发	MMP2
脑神经胶质瘤 <sup>[33-34]</sup>	下调	肿瘤进展、细胞增殖、细胞活动性	H19、miR-675、p21
结直肠癌 <sup>[38-39]</sup>	下调	肿瘤发生发展、肿瘤分化程度	AMPK
肝癌 <sup>[40]</sup>	下调	细胞增殖、肿瘤进展	c-Jun、JNK
胰腺癌 <sup>[42-43]</sup>	下调	肿瘤生长部位	K-Ras
胆囊癌 <sup>[44-45]</sup>	下调	肿瘤进展、侵袭、上皮间质转化	Akt、Zeb1、p53、SET7、SET9
子宫内膜癌 <sup>[46-47]</sup>	下调	患者年龄、肿瘤分化、肿瘤浸润深度、淋巴结转移、 肿瘤预后	P53
宫颈癌 <sup>[27,48]</sup>	下调	年龄、肿瘤进展、侵袭	MTS1
卵巢癌 <sup>[50]</sup>	下调	肿瘤进展、预后	SAT2
淋巴瘤 <sup>[32,52-53]</sup>	下调	肿瘤进展	p15、MTS1、MEF2B、 CDH1、ADAMTS18
肺癌 <sup>[54-55]</sup>	下调	性别、组织学类型	ESR1
乳腺癌 <sup>[24,50,57-58]</sup>	下调	肿瘤大小、肿瘤分期、淋巴管浸润	ER、PR、HER-2、SAT2
恶性黑色素瘤 <sup>[19,63]</sup>	下调	肿瘤进展、侵袭、转移	p21、p27、POUSF2、Akt、 CREB、AP-1、FOXO3a
皮肤鳞癌 <sup>[3,61,62]</sup>	下调	肿瘤生长、侵袭、转移	EGFR、Rho、VEGF
前列腺癌 <sup>[64-65]</sup>	下调	肿瘤发生、发展、分级、细胞增殖、肿瘤分化程度	CK8、p63、EGFR、IGF-1R
骨肉瘤 <sup>[66]</sup>	下调	肿瘤预后	EGFR

及完整的血液反应率比 CDH13 表达低下者要高。而且在随访中发现, 干扰素对 CDH13 的甲基化或是 CDH13 的表达没有影响<sup>[12]</sup>。CDH13 基因表达上调可以提高前列腺癌对阿霉素的敏感性<sup>[65]</sup>。但是有研究表明, 因 CDH13 诊断的低特异性和敏感性, CDH13 甲基化在宫颈癌中并不是十分理想的诊断工具<sup>[68]</sup>。

DNA 甲基化是可逆的, 所以利用 DNA 甲基转移酶抑制剂 5- 氮杂胞苷 (5-azacytidine)、去甲基化药物 5- 氮杂 -2'- 脱氧胞苷 (5-aza-2'-deoxycytidine) 和组蛋白去乙酰化酶抑制剂等药物来激活那些因甲基化而失活的抑癌基因, 可恢复部分 CDH13 的表达, 有助于延缓肿瘤的进展<sup>[69]</sup>, 如子宫内膜癌<sup>[46]</sup>、骨髓增生异常综合征、白血病、卵巢癌等的治疗。DNA 甲基化抑制剂和组蛋白去乙酰化酶抑制剂在乳腺癌中的抗癌基因沉默机制上往往表现为协同作用<sup>[41]</sup>。也有研究表明, 在肿瘤治疗中辅以去甲基化治疗 (如 5- 氮杂胞苷) 在恶性血液系统疾病中疗效很显著, 但是在实体瘤中效果不明显, 具体机制有待进一步的研究<sup>[50]</sup>。

研究发现在脑胶质瘤中, CDH13 在原卟啉 IX (protoporphyrin IX, PpIX) 合成通路中起着重要的调节作用, 因此可通过调节一些重要因子如肽转运蛋白 1 (peptide transporter 1, PEPT1) 和三磷酸腺苷结合盒亚家族 G 成员 2 (ATP-binding cassette sub-family G member 2, ABCG2) 下调 CDH13 表达, 促进 PpIX 合成通路, 从而增强 5- 氨基乙酰丙酸 (5-amino-levulinic acid, 5-ALA) 诱导的荧光信号强度, 从而引导荧光切除术并提高脑胶质瘤的有限切除率, 改善脑胶质瘤患者的预后。在脑肿瘤中, CDH13 可能成为促进 5-ALA 荧光诱导强度的一种新型荧光标记物<sup>[70]</sup>。

综上所述, 表观遗传学是近些年发展十分迅速的一门遗传学分支学科, 以表观遗传修饰作用的酶或者蛋白质作为靶点, 逆转 DNA 甲基化、组蛋白异常修饰等机制, 已成为肿瘤研究的新兴领域。CDH13 作为表观遗传学治疗的一个靶点, 其甲基化导致的基因失活在恶性肿瘤的发生发展中起着重要作用。CDH13 可以作为肿瘤发展、预后的分子生物学指标, 通过药物逆转 CDH13 基因甲基化将



为肿瘤治疗提供新的方案。

然而, 目前仍有许多问题值得注意。CDH13 基因甲基化虽与淋巴瘤、结直肠癌的患病风险相关, 但与其肿瘤预后却无显著联系, 这需要更多的实验去证明。另外, 与多数肿瘤中 CDH13 对肿瘤新生血管化的积极作用不同, 黑色素瘤中 CDH13 的表达抑制肿瘤血管的生成。CDH13 在鼻咽癌和宫颈癌患者中的诊断特异性不强。肝癌中 CDH13 基因的表达与肿瘤的进展之间尚存在争议。CDH13 作为肿瘤及其亚型的诊断以及预后标志物的特异性及灵敏度有待提高, 在恶性肿瘤中除甲基化外其他的具体分子机制等问题都有待进一步的研究。随着对 CDH13 与肿瘤关系研究的不断深入, 必将为人们认识肿瘤的发生机制和肿瘤的临床诊治开辟新的思路。

#### [参 考 文 献]

- [1] Lee SW. H-cadherin, a novel cadherin with growth inhibitory functions and diminished expression in human breast cancer. *Nat Med*, 1996, 2: 776-82
- [2] Ranscht B, Dours-Zimmermann MT. T-cadherin, a novel cadherin cell adhesion molecule in the nervous system lacks the conserved cytoplasmic region. *Neuron*, 1991, 7: 391-402
- [3] Andreeva AV, Kutuzov MA. Cadherin 13 in cancer. *Genes Chromosomes Cancer*, 2010, 49: 775-90
- [4] Chia-Min C, Lin TH, Chen JW, et al. A genome-wide association study reveals a quantitative trait locus of adiponectin on CDH13 that predicts cardiometabolic outcomes. *Diabetes*, 2011, 60: 2417-23
- [5] Takeuchi T, Misaki A, Sonobe H, et al. Expression of T-cadherin (CDH13, H-cadherin) in human brain and its characteristics as a negative growth regulator of epidermal growth factor in neuroblastoma cells. *J Neurochem*, 2000, 74: 1489-97
- [6] Zhou S, Matsuyoshi N, Takeuchi T, et al. Reciprocal altered expression of T-cadherin and P-cadherin in psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*, 2003, 149: 268-73
- [7] Joshi MB, Philippova M, Ivanov D, et al. T-cadherin protects endothelial cells from oxidative stress-induced apoptosis. *FASEB J*, 2005, 19: 1737-9
- [8] Millares L, Serra M, Andreo F, et al. Assessment of methylation status of locoregional lymph nodes in lung cancer using EBUS-NA. *Clin Exp Metastasis*, 2015, 32: 637-46
- [9] Ye M, Huang T, Li J, et al. Role of CDH13 promoter methylation in the carcinogenesis, progression, and prognosis of colorectal cancer: A systematic meta-analysis under PRISMA guidelines. *Medicine*, 2017, 96: e5956
- [10] Wang L, Lin YL, Li B, et al. Aberrant promoter methylation of the cadherin 13 gene in serum and its relationship with clinicopathological features of prostate cancer. *J Int Med Res*, 2014, 42: 1085-92
- [11] Roman-Gomez J, Jimenez-Velasco A, Agirre X, et al. Lack of CpG island methylator phenotype defines a clinical subtype of T-cell acute lymphoblastic leukemia associated with good prognosis. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 7043-9
- [12] Romangomez J, Castillejo JA, Jimenez A, et al. Cadherin-13, a mediator of calcium-dependent cell-cell adhesion, is silenced by methylation in chronic myeloid leukemia and correlates with pretreatment risk profile and cytogenetic response to interferon  $\alpha$ . *J Clin Oncol*, 2003, 21: 1472-9
- [13] Gustmann S, Kleinhitpass L, Stephan H, et al. Loss at chromosome arm 16q in retinoblastoma: confirmation of the association with diffuse vitreous seeding and refinement of the recurrently deleted region. *Genes Chromosomes Cancer*, 2011, 50: 327-37
- [14] Zhou Y, Zhang X, Klisanski A. Genetic and epigenetic mutations of tumor suppressive genes in sporadic pituitary adenoma. *Mol Cell Endocrinol*, 2014, 386: 16-33
- [15] Hutajulu SH, Indrasari SR, Indrawati LP, et al. Epigenetic markers for early detection of nasopharyngeal carcinoma in a high risk population. *Mol Cancer*, 2011, 10: 48
- [16] Van Kempen PM, Van BL, Braunius WW, et al. HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma is associated with TIMP3 and CADM1 promoter hypermethylation. *Cancer Med*, 2014, 3: 1185-96
- [17] Qiang G, Wang HB, Li YH, et al. Correlations of promoter methylation in WIF-1, RASSF1A, and CDH13 genes with the risk and prognosis of esophageal cancer. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 2816-24
- [18] Wei B, Shi H, Lu X, et al. Association between the expression of T-cadherin and vascular endothelial growth factor and the prognosis of patients with gastric cancer. *Mol Med Rep*, 2015, 12: 2075-81
- [19] Ellmann L, Joshi MB, Resink TJ, et al. BRN2 is a transcriptional repressor of CDH13 (T-cadherin) in melanoma cells. *Lab Invest*, 2012, 92: 1788-800
- [20] Lin YL, He ZK, Li ZG, et al. Downregulation of CDH13 expression promotes invasiveness of bladder transitional cell carcinoma. *Urol Int*, 2013, 90: 225-32
- [21] Lee SW, Reimer CL, Campbell DB, et al. H-cadherin expression inhibits *in vitro* invasiveness and tumor formation *in vivo*. *Carcinogenesis*, 1998, 19: 1157-9
- [22] Wang X, Wang BR, Zha J, et al. Expression profiling of the mouse prostate after castration and hormone replacement: implication of H-cadherin in prostate tumorigenesis. *Differentiation*, 2007, 75: 219-34
- [23] Yurlova EI, Rubina KA, Sysoeva VY, et al. T-cadherin suppresses the cell proliferation of mouse melanoma B16F10 and tumor angiogenesis in the model of the chorioallantoic membrane. *Ontogenez*, 2010, 41: 261-70
- [24] Pang JM, Deb S, Takano EA, et al. Methylation profiling of ductal carcinoma *in situ* and its relationship to histopathological features. *Breast Cancer Res*, 2014, 16: 1-11
- [25] Huang KT, Mikeska T, Li J, et al. Assessment of DNA

- methylation profiling and copy number variation as indications of clonal relationship in ipsilateral and contralateral breast cancers to distinguish recurrent breast cancer from a second primary tumour. *BMC Cancer*, 2015, 15: 669
- [26] Tao YF. CDH13 is frequently inactivated by promoter hypermethylation in pediatric acute myeloid leukemia. *J Hematol Thromb Dis*, 2013, 01: 3
- [27] Siegel EM, Riggs BM, Delmas AL, et al. Quantitative DNA methylation analysis of candidate genes in cervical cancer. *PLoS One*, 2015, 10: e0122495
- [28] Bakkum-Gamez JN, Wentzensen N, Maurer MJ, et al. Detection of endometrial cancer via molecular analysis of DNA collected with vaginal tampons. *Gynecol Oncol*, 2015, 137: 14-22
- [29] Marzese DM, Scolyer RA, Roqué M, et al. DNA methylation and gene deletion analysis of brain metastases in melanoma patients identifies mutually exclusive molecular alterations. *Neuro Oncol*, 2014, 16: 1499-509
- [30] Chen F, Huang T, Ren Y, et al. Clinical significance of CDH13 promoter methylation as a biomarker for bladder cancer: a meta-analysis. *BMC Urol*, 2016, 16: 1-9
- [31] Kagohara LT, Schussel JL, Subbannayya T, et al. Global and gene-specific DNA methylation pattern discriminates cholecystitis from gallbladder cancer patients in Chile. *Future Oncol*, 2015, 11: 233-49
- [32] Alkebsi L, Handa H, Yokohama A, et al. Chromosome 16q genes CDH1, CDH13 and ADAMTS18 are correlated and frequently methylated in human lymphoma. *Oncol Lett*, 2016, 12: 3523-30
- [33] Yan S, Wang Y, Luan W, et al. Long non-coding RNA H19 promotes glioma cell invasion by deriving miR-675. *PLoS One*, 2014, 9: e86295
- [34] Huang ZY, Wu Y, Hedrick N, et al. T-cadherin-mediated cell growth regulation involves G2 phase arrest and requires p21(CIP1/WAF1) expression. *Mol Cell Biol*, 2003, 23: 566-78
- [35] Jin Z, Cheng Y, Oлару A, et al. Promoter hypermethylation of CDH13 is a common, early event in human esophageal adenocarcinogenesis and correlates with clinical risk factors. *Int J Cancer*, 2008, 123: 2331-6
- [36] Yamamoto E, Toyota M, Suzuki H, et al. LINE-1 hypomethylation is associated with increased CpG island methylation in *Helicobacter pylori*-related enlarged-fold gastritis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008, 17: 2555-64
- [37] Scarpa M, Scarpa M, Castagliuolo I, et al. CD80 down-regulation is associated to aberrant DNA methylation in non-inflammatory colon carcinogenesis. *BMC Cancer*, 2016, 16: 1-8
- [38] Park J, Kim I, Jung KJ, et al. Gene-gene interaction analysis identifies a new genetic risk factor for colorectal cancer. *J Biomed Sci*, 2015, 22: 73
- [39] Ye M, Huang T, Li J, et al. Role of CDH13 promoter methylation in the carcinogenesis, progression, and prognosis of colorectal cancer: A systematic meta-analysis under PRISMA guidelines. *Medicine*, 2017, 96: e5956
- [40] Chan DW, Lee JM, Chan PC, et al. Genetic and epigenetic inactivation of T-cadherin in human hepatocellular carcinoma cells. *Int J Cancer*, 2008, 123: 1043-52
- [41] Feng W, Shen L, Wen S, et al. Correlation between CpG methylation profiles and hormone receptor status in breast cancers. *Breast Cancer Res*, 2007, 9: R57
- [42] Ginesta MM, Diaz-Riascos ZV, Busquets J, et al. APC promoter is frequently methylated in pancreatic juice of patients with pancreatic carcinomas or periampullary tumors. *Oncol Lett*, 2016, 12: 2210-6
- [43] Ginestà MM, Mora J, Mayor R, et al. Genetic and epigenetic markers in the evaluation of pancreatic masses. *J Clin Pathol*, 2013, 66: 192-7
- [44] Adachi Y, Takeuchi T, Nagayama T, et al. T-cadherin modulates tumor-associated molecules in gallbladder cancer cells. *Cancer Invest*, 2010, 28: 120-6
- [45] Adachi Y, Takeuchi T, Nagayama T, et al. Zeb1-mediated T-cadherin repression increases the invasive potential of gallbladder cancer. *FEBS Lett*, 2009, 583: 430-6
- [46] Yan S, Wang H, Liu D, et al. Methylation of tumor suppressor gene CDH13 and SHP1 promoters and their epigenetic regulation by the UHRF1/PRMT5 complex in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*, 2016, 140: 145-51
- [47] Suehiro Y, Okada T, Okada T, et al. Aneuploidy predicts outcome in patients with endometrial carcinoma and is related to lack of CDH13 hypermethylation. *Clin Cancer Res*, 2008, 14: 3354-61
- [48] Missaoui N, Hmissa S, Trabelsi A, et al. Promoter hypermethylation of CDH13, DAPK1 and TWIST1 genes in precancerous and cancerous lesions of the uterine cervix. *Pathol Res Pract*, 2011, 207: 37-42
- [49] Ho CM, Huang CJ, Huang CY, et al. Promoter methylation status of HIN-1 associated with outcomes of ovarian clear cell adenocarcinoma. *Mol Cancer*, 2012, 11: 53
- [50] Widschwendter M, Jiang G, Woods C, et al. DNA hypomethylation and ovarian cancer biology. *Cancer Res*, 2004, 64: 4472-80
- [51] Mu HJ, Xie P, Shen YF, et al. Expression of the CDH13 gene and BCR/ABL fusion gene in chronic myeloid leukemia patients and their relationship. *Chn J Med Genet*, 2009, 26: 98-101
- [52] Ogama Y, Ouchida M, Yoshino T, et al. Prevalent hypermethylation of the CDH13 gene promoter in malignant B cell lymphomas. *Int J Oncol*, 2004, 25: 685-91
- [53] Pon JR, Wong J, Saberi S, et al. MEF2B mutations in non-Hodgkin lymphoma dysregulate cell migration by decreasing MEF2B target gene activation. *Nat Commun*, 2015, 6: 7953
- [54] Huang T, Li J, Zhang C, et al. Distinguishing lung adenocarcinoma from lung squamous cell carcinoma by two hypomethylated and three hypermethylated genes: A meta-analysis. *PLoS One*, 2016, 11: e0149088
- [55] Kontic M, Stojic J, Jovanovic D, et al. Aberrant promoter methylation of CDH13 and MGMT genes is associated with clinicopathologic characteristics of primary non-small-cell lung carcinoma. *Clin Lung Cancer*, 2012, 13:



- 297-303
- [56] Drilon A, Sugita H, Sima CS, et al. A prospective study of tumor suppressor gene methylation as a prognostic biomarker in surgically resected stage I to IIIA non-small-cell lung cancers. *J Thorac Oncol*, 2014, 9: 1272-7
- [57] Kong DD, Yang J, Li L, et al. T-cadherin association with clinicopathological features and prognosis in axillary lymph node-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 150: 119-26
- [58] Kong DD, Wang MH, Yang J, et al. T-cadherin is associated with prognosis in triple-negative breast cancer. *Oncol Lett*, 2017, 14: 2975-81
- [59] Yang J, Niu H, Huang Y, et al. A systematic analysis of the relationship of CDH13 promoter methylation and breast cancer risk and prognosis. *PLoS One*, 2016, 11: e0149185
- [60] Lin YL, Xie PG, Ma JG. Aberrant methylation of CDH13 is a potential biomarker for predicting the recurrence and progression of non muscle invasive bladder cancer. *Med Sci Monit*, 2014, 20: 1572-7
- [61] Kyriakakis E, Maslova K, Philippova M, et al. T-cadherin is an auxiliary negative regulator of EGFR pathway activity in cutaneous squamous cell carcinoma: impact on cell motility. *J Invest Dermatol*, 2012, 132: 2275-85
- [62] Philippova M, Pfaff D, Kyriakakis E, et al. T-cadherin loss promotes experimental metastasis of squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer*, 2013, 49: 2048-58
- [63] Bosserhoff AK, Ellmann L, Quast AS, et al. Loss of T-cadherin (CDH-13) regulates AKT signaling and desensitizes cells to apoptosis in melanoma. *Mol Carcinog*, 2014, 53: 635-47
- [64] Kseniya M, Emmanouil K, Dennis P, et al. EGFR and IGF-1R in regulation of prostate cancer cell phenotype and polarity: opposing functions and modulation by T-cadherin. *FASEB J*, 2015, 29: 494-507
- [65] Dasen B, Vlajnic T, Mengus C, et al. T-cadherin in prostate cancer: relationship with cancer progression, differentiation and drug resistance. *J Pathol Clin Res*, 2017, 3: 44-57
- [66] Bromhead C, Miller JH, McDonald FJ. Regulation of T-cadherin by hormones, glucocorticoid and EGF. *Gene*, 2006, 374: 58-67
- [67] Pu W, Geng X, Chen S, et al. Aberrant methylation of CDH13 can be a diagnostic biomarker for lung adenocarcinoma. *J Cancer*, 2016, 7: 2280-9
- [68] Abudukadeer A, Bakry R, Goebel G, et al. Clinical relevance of CDH1 and CDH13 DNA-methylation in serum of cervical cancer patients. *Int J Mol Sci*, 2012, 13: 8353-63
- [69] Noorlag R, van Kempen PM, Moelans CB, et al. Promoter hypermethylation using 24-gene array in early head and neck cancer: better outcome in oral than in oropharyngeal cancer. *Epigenetics*, 2014, 9: 1220-7
- [70] Suzuki T, Wada S, Eguchi H, et al. Cadherin 13 overexpression as an important factor related to the absence of tumor fluorescence in 5-aminolevulinic acid-guide resection of glioma. *J Neurosurg*, 2013, 119: 1331-9