

Research progress of CDH17 in gastric cancer

Baosachula

People's Hospital of Xingan League, Ulanhot, Inner Mongolia, 137400, China

Abstract

Gastric cancer is still one of the major causes of cancer death worldwide, with high morbidity and mortality. Due to the heterogeneity in biology and genetics of gastric cancer, its mechanism of carcinogenesis at the molecular level remains poorly understood. Therefore, using effective early diagnosis methods and treatment plans is crucial for reducing the mortality rate of gastric cancer. As a structurally unique member of the cadherin superfamily, CDH17 is a membrane protein highly expressed in digestive system cancers. CDH17 is one of the most upregulated genes in advanced gastric cancer and has been determined to predict poor prognosis of gastric cancer. CDH17 not only participates in the proliferation, migration, and invasion of cancer cells, but also regulates the drug resistance of cancer cells, which has positive significance for the treatment of patients with advanced gastric cancer. In addition, nano antibody targeting CDH17 is widely used for tumor imaging and drug delivery, and its immunotoxin also enhances the anti-tumor effect of clinical drug 5-fluorouracil. This indicates that CDH17 has great potential in the anti-gastric cancer process. Based on this, this paper reviews the research progress of CDH 17 in gastric cancer, in order to provide a theoretical basis for the therapeutic drugs targeting CDH 17 and the clinical application as molecular markers in gastric cancer.

Keywords

CDH17; Gastric cancer ; Resistance ; Progress

CDH17 在胃癌中的研究进展

包萨础拉

兴安盟人民医院, 中国·内蒙古 乌兰浩特 137400

摘 要

胃癌仍然是全球癌症死亡的主要原因之一, 其发病率和死亡率很高。由于胃癌在生物学和遗传学上具有异质性, 对其在分子水平上的癌变机制仍知之甚少。因此利用有效的早期诊断方法和治疗计划对于降低胃癌的死亡率至关重要。CDH17作为钙黏蛋白超家族中结构独特的成员, 是一种在消化系统癌症中高度表达的膜蛋白。CDH17是晚期胃癌中上调最多的基因之一, 已被确定可预测胃癌的不良预后。CDH17不仅参与癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 还可以调控癌细胞的耐药性, 对于胃癌晚期患者的治疗具有积极地意义。此外靶向CDH17的纳米抗体被广泛用于肿瘤成像和药物递送, 其免疫毒素还增强了临床药物5-氟尿嘧啶的抗肿瘤作用。这表明CDH17在抗胃癌过程中具有很大的潜力。基于此, 本文从CDH17在胃癌中的研究进展予以综述, 以期以CDH17为靶点的治疗药物和作为分子标记物在胃癌临床中的应用提供理论基础。

关键词

CDH17; 胃癌; 耐药性; 进展

1 引言

胃癌 (gastric cancer, GC) 是一种具有高度侵袭性的恶性肿瘤, 由于生活环境和遗传等因素对其发生和发展的影响, 具有一定的异质性^[1]。相关数据显示 2023 年美国新发 GC 病例 265,00 例, 估计死亡人数为 111,30 例^[2], 占癌症总死亡人数的 1.8%^[2]。

GC 是一种极易受环境和遗传因素影响的恶性肿瘤。目前, 研究数据表明家族史、饮食、饮酒、吸烟、幽门螺杆菌和 EB 病毒感染是 GC 发生的危险因素^[3]。因此, 通过饮食干预、改变生活方式、限制吸烟和饮酒在某种程度上可以降低

低 GC 发生的风险。根除幽门螺旋杆菌会使 GC 的发病率可降低 30%-40%^[4]。通过使用内窥镜检查方法进行早期诊断, 早期发现和切除癌症可以显著降低 GC 的死亡率^[5]。手术作为 GC 治疗策略起着至关重要的作用^[6]。手术的最佳时间是肿瘤对化疗最敏感的时候。腹腔镜 GC 手术作为一种微创方法, 最初仅限于治疗早期远端 GC, 无需完全胃切除术或扩展淋巴结切除术^[7]。即使在进行根治性手术后, 超过一半的患者也会复发^[8]。与单独手术相比, 基于氟尿嘧啶方案的术后辅助化疗可显著降低 GC 患者的死亡率^[9]。在过去的几十年中, 新辅助化疗对 GC、胃食管交界处和食管下腺癌的治疗有了重大进展^[10-11]。靶向治疗药物是目前发展的目标, 根据 GC 的分子特征, 主要的治疗选择是雷莫西单抗和曲妥珠单抗, 分别靶向 VEGFR2 和 HER2^[12]。临床试验数据显示,

【作者简介】包萨础拉 (1998-), 女, 蒙古族, 中国内蒙古兴安盟人, 硕士, 住院医师, 从事消化道早癌研究。

紫杉醇加雷莫西鲁单抗治疗转移性 GC 患者, 其生存率显著提高^[13]。成纤维细胞生长因子 2 受体酪氨酸激酶 (fibroblast growth factor receptor-2, FGFR-2) 在约 10% 的胃肿瘤中过表达, 其扩增与淋巴管浸润和预后不良有关^[14]。目前正在进行临床试验, 其中选择 FGFR2 扩增的患者接受抑制剂 (如多替替尼或 AZD4547) 治疗^[15]。目前, 尚无获批的 FGFR 抑制剂用于 FGFR2 阳性胃食管癌。目前正在针对一线晚期 GC 患者的 III 期随机试验中研究一种选择性 FGFR2b 单克隆抗体贝马珠单抗, 这可能会改变 FGFR2b 阳性 GC 的治疗模式^[16]。

CDH17 的异常表达已见于许多癌症, 包括肝细胞癌^[17]、结肠癌^[18]和胰腺癌^[19]。据报道, 大约 70% 的 GC 表达 CDH17^[20], 异常表达可导致尝试使用 CDH17 作为癌症成像和治疗的靶标。研究发现纳米抗体可以有效地靶向肿瘤 CDH17 分子, 不仅可以在短时间内使肿瘤中产生特异性荧光成像信号, 并且还可以有效地将细胞毒性毒素递送到 CDH17 阳性癌细胞中, 以抑制肿瘤生长^[21]。这些数据表明, CDH17 是 GC 在成像或治疗方面的靶向蛋白。本文主要就 CDH17 在 GC 中的表达、其在耐药性以及 GC 发生与发展的生物学机制方面进行综述。

2 CDH17 分子特性和生物学功能

2.1 CDH17 分子特性

CDH17, 也被称为肝肠-钙黏蛋白或人肽转运蛋白-1, 是钙黏蛋白超家族的一个独特成员, 因为它与其他经典钙黏蛋白, 如 E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白和 P-钙黏蛋白不同, 其有长的细胞外结构域 (七个钙黏蛋白结构域) 和短的细胞质尾部 (20 个氨基酸残基), 这与具有五个钙黏素结构域和一个超过 100 个氨基酸的细胞质尾部的经典钙黏蛋白不同^[22]。此外, CDH17 在细胞质结构域中只有 20 个氨基酸, 而经典钙黏蛋白具有由 150-160 个氨基酸组成的高度保守的细胞质结构域, 基因定位于 8 号染色体的 q22.1 区域^[23]。

2.2 CDH17 生物学功能

CDH17 是一种 Ca^{2+} 依赖性细胞黏附蛋白, 通过以 Ca^{2+} 依赖的方式调节细胞间隙, 参与细胞间黏附, 以维持组织完整性和水分吸收^[24]。CDH17 具有同型相互作用的性质, 这种性质可能与细胞微聚集体的形成有关, 以促进微转移的形成^[25]。CDH17 通过调节细胞间隙参与了不同渗透条件下的水分吸收^[26]。因此, CDH17 将参与通过上皮细胞的水转运的调节。水传输可能与 Ca^{2+} 浓度有关或受其调节, Ca^{2+} 浓度是保持 CDH17 介导的黏附所必需的。研究表明, Ca^{2+} 的去除增加了 CDH17 在质膜中的扩散系数, 使 Ca^{2+} 水平对钙黏蛋白反式相互作用至关重要^[27]。总之, CDH17 细胞-细胞介导的黏附高度依赖于 Ca^{2+} 浓度, 而 Ca^{2+} 浓度又取决于总电解质浓度和水吸收过程。

3 CDH17 与 GC

3.1 CDH17 在 GC 中的表达

在人类中, CDH17 一般在肝细胞和肠细胞的基底外侧表面上表达。2001 首次报告 CDH17 可作为胃肠上皮化生和肿瘤形成标志物^[28]。CDH17 主要在 60%-78% 以肠型为主的 GC 组织中表达^[29]。对化生谱系的基因表达谱分析发现 CDH17 是 I 期或淋巴结阴性 GC 患者的独立预后因素^[29]。与癌旁组织相比, GC 组织中 CDH17 表达增加, 并且与淋巴结转移和 AJCC 分期相关; 此外, 发现 CDH17 蛋白表达与 GC 组织中的血液和淋巴管数量之间存在显著相关性^[30]。综上所述, CDH17 在 GC 中高表达, 其表达水平与 GC 组织学分期、肿瘤淋巴结转移和浸润密切相关。

3.2 CDH17 与 GC 耐药性

由于在疾病早期缺乏明显和特异性的症状, 大多数 GC 患者被诊断为疾病晚期, 预后不良。尽管在过去几十年中, 化疗和放疗被认为是 GC 患者术后最有效和最广泛的治疗方法, 但由于恶性肿瘤可能具有内在耐药性和获得性耐药性, 临床应用仍然有限。铂类药物、5-氟尿嘧啶和紫杉醇是临床上常用的化疗药物。但是 GC 细胞的具有多重耐药性, 细胞凋亡信号通路失活、细胞周期检查点控制丧失、细胞增殖和自噬通量加速、DNA 损伤修复能力增强、药物摄取减少和通过上调多重耐药性相关蛋白、活化癌症干细胞以及上皮-间质转化增加等这些都是 GC 多重耐药性的关键调控机制^[31], 这使得临床肿瘤学的发展障碍重重。

5-氟尿嘧啶目前是最早报道具有抗癌活性的化疗药物之一, 是 GC 临床治疗的一线药物。其通过多种机制产生氟化核苷酸, 这些核苷酸被掺入 DNA 中以代替脱氧胸苷单磷酸, 从而抑制 DNA 复制并导致细胞死亡^[32]。紫杉醇是 GC 治疗中有效的一线化疗药物。蛋白 Tau 与紫杉醇在同一位置与 β -微管蛋白结合。研究结果表明, Tau 蛋白在 GC 患者中的表达率可以高达 63.83%, 紫杉醇诱导 GC 细胞株 Tau 蛋白低表达的抑制和凋亡^[33]。

顺铂是 GC 患者最有效的化疗药物之一, 尤其是晚期患者^[34]。顺铂通过引起 DNA 损伤、促进细胞中活性氧的产生和积累诱导细胞凋亡^[35-36]。研究数据表明在 GC 细胞中, Wnt/ β -连环蛋白信号控制铁死亡以促进 GC 顺铂耐药性的机制^[37]。研究发现, 通过下调 CDH17 可以通过线粒体通路促进顺铂耐药 GC 细胞的凋亡^[38]。

3.3 CDH17 在 GC 中的作用机制

CDH17 的高表达通过参与核因子 kB 信号通路、Ras/Raf/MEK/ERK 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinases, MAPK) 信号通路和 Wnt/ β -连环蛋白通路, 与 GC 的病理特征显著相关。

3.3.1 核因子 kB 信号通路

核因子 kB 是一种广泛存在于真核细胞内的核转录因

子,参与免疫和炎症反应、细胞信号传递、调控多种基因表达,由于核因子 kB 是众多生理过程的关键调节位点,其过度活化会导致炎症反应和肿瘤^[39]。通过激活核因子 kB 信号通路, CDH17 会影响 p50/p65 异二聚体调节响应基因转录和淋巴内皮分化为血管内皮生长因子等过程,还可以诱导淋巴结转移,以及 GC 中肿瘤的形成^[40]。GC 中 p65 的核易位增加与肿瘤侵袭深度和肿瘤转移密切相关。体外细胞实验发现, CDH17 通过核因子 kB 途径增加了基质金属蛋白肽酶 2 水平,参与调节 GC 细胞的增殖、迁移和侵袭^[30]。

3.3.2 MAPK 信号通路

MAPK 通路在癌症生物学中具有明确的作用,并且一直是靶向治疗开发的重要靶标^[41]。研究发现 MAPK 通路可能通过 Warburg 效应在糖酵解的调节中发挥重要作用^[42]。众所周知, p53 参与调控 Warburg 效应,在肿瘤发展中发挥抑制作用。通过糖酵解途径, p53 可以调节葡萄糖通量,使糖酵解酶失活,来促进氧化磷酸化,抑制糖酵解过程^[43-44]。MAPK 途径对各种谱系细胞的生长、细胞凋亡预防、细胞周期停滞和诱导耐药性有不同的影响,这可能是由于与功能性 p53 蛋白相互作用的结果^[45]。研究表明 CDH17 通过调控癌细胞中 p53 和 p21 的表达,参与调节 MAPK 信号通路,该通路可以调节细胞增殖、凋亡、代谢和分化等肿瘤生物学中非常重要的细胞功能^[46]。因此, CDH17 可能通过 MAPK 信号通路参与调节 Warburg 效应。此外, MAP 激酶被激活以响应许多不同的信号,包括源自生长因子受体如表皮生长因子和细胞黏附受体如整合素的信号^[47]。这表明 CDH17 调控 MAPK 通路的激活可能是通过与其细胞膜上的整合素相互作用。通过阻断 CDH17 作为整合素配体的能力可以为转移性患者开发新治疗方法^[48]。

3.3.3 Wnt/ β - 连环蛋白通路

Wnt 信号转导途径在真核细胞中高度保守,影响生物体胚胎发育以及成体生长过程。Wnt 通路中的关键分子若发生异常改变,就会引起疾病的发生,甚至会导致肿瘤的发生及发展^[49]。据报道, CDH17 敲低可能降低与 TCF/LEF 还原反式活化活性相关的 GSK-3b 和 β - 连环蛋白磷酸化的能力,导致 Wnt/ β - 连环蛋白信号失活,从而降低细胞周期蛋白 -D1 的表达,进而抑制癌细胞的增殖、粘附、迁移、侵袭和诱导 G0/G1 停滞^[50]。这表明 CDH17 在 GC 中可能通过 Wnt/ β 联蛋白信号通路发挥作用。

4 总结与展望

GC 是一种异质性较高的恶性肿瘤,其发生与发展涉及

多种复杂的生物学过程。虽然 GC 的诊断和治疗技术随着科技的发展在不断的更新,但是 GC 相关死亡率的改善仍然有限,甚至有数据表明 GC 相关死亡率还不断增加。对于 GC 晚期患者由于特异性转移和浸润,其预后仍然不容乐观,5 年生存率在 30%-35% 之间。为了提高生存率,阐明 GC 的分子调控机制,确定预测和治疗 GC 的生物标志物就显得极其重要。

CDH17 是钙黏蛋白超家族中结构上独特的成员,介导细胞间的粘附,而无需与其他成分相互作用。 CDH17 在 GC 中高表达,其表达水平与 GC 组织学分期、肿瘤淋巴结转移和浸润显著相关。因此, CDH17 可作为 GC 预后的独立预测指标。此外, CDH17 纳米抗体的新型成像和药物递送使其成为 GC 临床转化的潜在治疗方式。虽然目前针对 CDH17 的靶向药物正在不断的研究中,但对于应用到临床上还需要很长一段时间。

目前对 CDH17 参与 GC 恶性表型发展以及耐药性中的分子调控机制的揭示还不够完全。我们期望在未来的更进一步的对 CDH17 作为 GC 生物标志物的分子证据进行挖掘,同时多中心大样本的临床研究,为 GC 的早期诊断、预后预测以及靶向治疗提供安全有效的靶点。

参考文献

- [1] Gao J P, Xu W, Liu W T, et al. Tumor heterogeneity of gastric cancer: From the perspective of tumor-initiating cell[J]. World Journal of Gastroenterology, 2018, 24(24): 2567.
- [2] Siegel R L, Miller K D, Wagle N S, et al. Cancer statistics, 2023[J]. Ca Cancer J Clin, 2023, 73(1): 17-48.
- [3] Machlowska J, Baj J, Sitarz M, et al. Gastric cancer: epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies[J]. International journal of molecular sciences, 2020, 21(11): 4012.
- [4] Kodama M, Mizukami K, Hirashita Y, et al. Differences in clinical features and morphology between differentiated and undifferentiated gastric cancer after Helicobacter pylori eradication[J]. Plos one, 2023, 18(3): e0282341.
- [5] Narii N, Sobue T, Zha L, et al. Effectiveness of endoscopic screening for gastric cancer: The Japan Public Health Center-based Prospective Study[J]. Cancer Science, 2022, 113(11): 3922.
- [6] Smyth E C, Nilsson M, Grabsch H I, et al. Gastric cancer[J]. The Lancet, 2020, 396(10251): 635-648.
- [7] 赵刚, 朱纯超, 曹晖. 腹腔镜-内镜联合手术治疗早期胃癌的实践和探索: 理念的转变和技术的创新[J]. 上海医学, 2021.