

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2010.02.021

乳腺癌转移相关基因的研究进展

徐安¹综述,李楠²审阅(1. 第二军医大学研究生院,上海 200433; 2. 第二军医大学基础医学部免疫学研究所,上海 200433)

[摘要] 乳腺癌的转移是一个较为复杂、由多基因参与及多步骤完成的过程,转移相关基因对转移的调控是肿瘤发生转移的分子基础。所谓转移相关基因是一类功能上能够促进或阻断肿瘤转移潜能而不影响肿瘤细胞生长增殖的基因,其总体可分为两大类:转移促进基因和转移抑制基因,它们涉及癌基因、抑癌基因、信号转导基因以及黏附分子基因、细胞因子基因、基质金属蛋白酶基因等。乳腺癌转移相关基因的作用机制及下游信号转导途径的阐明,将为转移性乳腺癌的分子诊断和个体化治疗奠定基础。

[关键词] 乳腺肿瘤;转移;癌基因;抑癌基因;信号转导基因

[文献标志码] A [文章编号] 1007-385X(2010)02-0227-05

Advances of breast cancer metastasis related genes

XU An¹, LI Nan²(1. Postgraduate School, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Institute of Immunology, College of Basic Medical Sciences, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] Breast cancer metastasis is a complicated process driven by multiple genes and follows multiple steps. The regulation of metastasis-associated genes is the molecular basis for metastasis. Metastasis-associated genes can promote or suppress the metastasis potential of tumor cells without affecting their growth and proliferation. Generally, metastasis-associated genes fall into two categories: metastasis-promoter genes and metastasis-suppressor genes, including oncogenes, tumor suppressor genes, signaling molecule genes, adhesion molecule genes, cytokine genes, matrix metalloproteinase genes, etc. The elucidation of the underlying mechanisms of breast cancer metastasis-associated genes and the related downstream signaling pathways can facilitate the molecular diagnosis and individualized therapy of patients with metastatic breast cancers.

[Key words] breast neoplasms; metastasis; oncogene; tumor suppressor gene; signal transduction gene

[Chin J Cancer Biother, 2010, 17(2): 227-231]

乳腺癌的转移是一个较为复杂、由多基因参与及多步骤完成的过程,它严重影响肿瘤患者治疗的疗效和预后,因此阻止乳腺癌的浸润和转移是现代乳腺癌治疗中的关键环节。转移相关基因和蛋白是转移发生的内在分子基础。所谓转移相关基因是一类功能上能够促进或阻断肿瘤转移潜能而不影响肿瘤细胞生长增殖的基因。总体来说可以分为两大类:转移促进基因和转移抑制基因^[1]。转移促进基因是指可以促进非转移癌细胞转变为转移癌细胞的基因,一些激活的转移促进基因也有原癌基因的功能,例如 *Ras* 和 *MEK1*。还有一些趋化因子及其受体也会促进乳腺癌向骨髓、肺、局部淋巴结和肝的迁移,如 *CXCR4* 等^[2]。目前研究比较多的转移抑制基因有 *nm23*、*BRMS1*、*CRSP3*、*DRG1*、*KISS1*、*MKK4*、*RhoGD12*、*RKIP*、*SsCK*、*VDU1*、*E-cadherin* 和 *TIMP* 等。本文就乳腺癌转移促进和抑制基因研究的新进

展做一综述。

1 促进乳腺癌转移的相关基因

1.1 *BCSG1*(breast cancer specific gene 1)基因

BCSG1 基因是 1997 年发现的在乳腺癌中有选择性表达的一组新基因,它编码合成的蛋白与性激素相关的乳腺和卵巢肿瘤密切相关。*BCSG1* 呈阳性表达的乳腺癌有更多浸润和转移的倾向,其过度表达大大增加了体内肿瘤的侵袭性和转移性,是乳

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 30772504)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 30772504)

[作者简介] 徐安(1989-),男,北京市人,本科,研究生管理大队生物技术专业。E-mail: 2008xuan2008@sina.com

[通信作者] 李楠(LI Nan, corresponding author), E-mail: linan@immunol.org

腺癌进展过程中的中晚期事件^[3]。最近研究^[4]发现, *BCSG1* 能够增强肿瘤细胞在不利环境中的生存力, 并能增强肿瘤的抗化疗药的能力。如果 *BCSG1* 的表达能进一步为导管原位癌是否会发展成浸润性癌提供预后信息, 那将直接影响到治疗方案的选择, 减少不适宜或不必要的乳腺切除术。 *BCSG1* 作为乳腺癌特异基因, 在乳腺癌的辅助诊断、判断预后和基因治疗等方面已经引起重视。

1.2 基质金属蛋白酶基因(matrix metalloproteinases, *MMPs*)

基质金属蛋白酶是具有高度同源性的、能降解基底膜的水解酶类, 产生于正常组织细胞和肿瘤细胞中。 *MMPs* 可被其天然特异性抑制剂 TIMP(tissue inhibitor of metalloproteinase) 所抑制。若 *MMP-TIMP* 蛋白水解平衡向 *MMPs* 转变的蛋白水解调控异常将导致细胞外基质降解, 有利于肿瘤血管形成和转移^[5]。在乳腺癌发展过程中, *MMPs* 常过表达并降解基底膜及细胞外基质, 导致肿瘤的侵袭转移及血管形成。研究^[6]发现, *MMP-9* 与淋巴结转移相关, 可作为乳腺癌患者随访和预后的观察指标。 *MMP-2* 的表达在乳腺癌细胞中呈异质性增强, 在浸润性生长及淋巴结转移的组织中更为明显。此外, *MMP-2* 可用来判断激素受体阴性的高危乳腺癌患者的预后^[7]。以上这些研究结果使 *MMPs* 成为评价乳腺癌生物学行为的指标。

1.3 真核细胞起始因子 4E 基因(eukaryotic initiation factor 4E, *eIF-4E*)

真核细胞起始因子 4E 是 mRNA 帽结合蛋白, 属于胞质内调节因子类的癌基因。正常情况下, *eIF-4E* 的表达主要用于维持细胞正常生命活动所需 mRNA 的翻译表达; 过表达时, 可以促进各种编码癌蛋白和促癌因子的 mRNA 翻译表达增强, 从而促进肿瘤的发生和演进。 *eIF-4E* 过度表达与恶性肿瘤的发生及发展有关, 在多种恶性肿瘤(乳腺癌、头颈部鳞癌、肺癌、结肠癌等) 中均高表达。研究^[8]发现, 当乳腺癌肿块标本中 *eIF-4E* 的含量超过正常对照 7 倍时, 肿瘤复发率、癌症致死率的增加有显著统计学意义。在 I-III 期乳癌中 *eIF-4E* 的表达显著高于良性乳腺疾病, 其表达水平与肿瘤复发和致死率呈正相关, 是乳癌预后判断的重要因素。

一般认为 *eIF-4E* 的作用机制可能是通过提高血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子(FGF-2)、血管渗透因子(VPF) 的翻译促肿瘤血管生成, 或通过 *c-myc*、*cyclin D1* 调节细胞周期, 促进细胞增生^[9]。在乳腺癌细胞 MCF-7 中激活 *eIF-4E* 活

性可导致 cyclin D1 表达下调及 p27^{Kip1} 表达升高, 使细胞周期受抑制。进一步研究^[10]发现, *eIF-4E* 通过调节 VEGF 的翻译表达来诱导肿瘤血管形成、促进肿瘤的侵袭和转移。 *eIF-4E* 反义寡核苷酸可抑制体内乳腺癌的生长和肿瘤血管形成。 *eIF-4E* 作为新发现的乳腺癌转移促进基因已被列为作为乳腺癌治疗的靶点和肿瘤复发转移的标志^[11]。

1.4 Hyase 透明质酸酶基因(hyaluronidase, *Hyase*)

Hyase 透明质酸酶又称“扩散因子”, 与基质透明质酸均是细胞外基质的重要成份。目前已发现, 人类共有 6 种 *Hyase* 基因类型, 其中以 *HYAL-1*、*HYAL-2* 和 *PH-20* 最为重要。研究^[12]发现, 人乳腺癌细胞株有 *Hyase* 高、低表达之别, 其表达与雌激素受体呈负相关。 *Hyase* 高表达细胞株的侵袭潜力和血管生成潜能均显著高于 *Hyase* 低表达细胞株。采用 *Hyase* 抑制剂或采用 RNAi 技术沉默 *HYAL-1* 基因, 在体外均能显著抑制乳腺癌细胞的侵袭力及血管生成能力。

1.5 *NF-κB*(nuclear factor kappa B) 基因

核转录因子 *NF-κB* 属于转录因子家族。研究发现侵袭性高的乳腺癌 MDA-MB-231 细胞系中 *NF-κB* 的 DNA 结合能力与无侵袭性乳腺癌细胞 MCF-7 相比要高得多。在 MDA-MB-231 细胞中加入 *NF-κB* 的特异性抑制剂 PPM-18 能够抑制细胞的迁移, 并且这种效应随着剂量增加而显著增强。 *NF-κB* 的天然抑制因子 I-κBs 过量表达同样抑制了细胞的迁移。这些结果表明, *NF-κB* 调控着 MDA-MB-231 细胞的运动特性。但这种调控主要是通过 *NF-κB* 激活下游基因如 *PI-3K*、尿激酶型纤溶酶激活子(urokinase plasminogen activator, *UPA*)、*CXC* 趋化因子受体等的活性来实现^[13-14]。

1.6 N-钙黏附素基因(N-cadherin)

N-cadherin 和 E-钙黏合素都是钙依赖性细胞黏附分子, 调节细胞之间的黏附以及细胞的迁移和肿瘤细胞的侵袭。最近研究^[15]发现, N-钙黏附素在侵袭性肿瘤细胞系中高表达。外源导入 N-钙黏附素会促进肿瘤细胞的侵袭与转移。在 MCF-7 细胞中, N-钙黏附素很明显地促进了细胞的转移, 并且它在转移组织中与 E-钙黏附素共表达。小鼠模型实验中, 给 20 只小鼠注射表达 N-钙黏附蛋白的 MCF-7 乳腺癌细胞, 有 13 只小鼠(65%) 生成肿瘤, 而注射 MCF-7 亲本细胞的对照小鼠的肿瘤生长速度较慢, 平均重量比实验组轻 30%。另外, 实验组的肿瘤具有转移性, 可转移至多个其他组织, 而对照小鼠则没有转移性。值得注意的是, 细胞中转入 N-钙黏附素

并不改变内源 E-钙黏附素的表达水平,但仍增强细胞的侵袭和转移特性,说明 N-钙黏附素对细胞的作用并不受 E-钙黏附素的影响。目前认为,N-钙黏附素与成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)受体结合促进细胞的移动活性^[16]。

1.7 DNA 结合抑制因子 1 基因(inhibitor of DNA binding, *Id-1*)

DNA 结合抑制因子 1 属于 HLH(helix-loop-helix)蛋白家族,可与 bHLH(basic helix-loop-helix,碱性螺旋-环-螺旋)转录因子形成二聚体,负向调节 bHLH 的功能,影响基因转录。近来有报道^[17-18],*Id-1* 基因调控乳腺上皮细胞的生长、分化和侵袭。实验证明,在无侵袭性/分化程度较高的乳腺癌细胞如 MCF10A、T47D 及 ZR75-1 细胞中,*Id-1* mRNA 水平在血清或生长因子存在时高表达,而当撤除生长因子时表达水平也随之降低。在侵袭性高的乳腺癌细胞如 MDA-MB43 和 MDA-MB231 细胞中,无论是否存在血清或生长因子,*Id-1* 的 mRNA 水平都很高。20% 的一级侵袭性乳腺癌细胞和 60% 的三级侵袭性乳腺癌细胞存在 *Id-1* 高表达。此外,*Id-1* 在鼠乳腺上皮细胞系 SCp2 和良性乳腺肿瘤细胞系 T40 过表达后,不但能抑制细胞分化促进细胞增殖,而且可通过上调基质金属蛋白酶 MMP 表达而增强细胞迁移/侵袭能力。雌激素及孕激素也可调控 *Id-1* 表达,继而上调或下调 SCp2 及各种良性乳腺肿瘤细胞系中 MMP 表达,影响其浸润侵袭能力。这些结果充分说明 *Id-1* 与乳腺癌细胞的侵袭与转移有着密切关系。

1.8 原癌基因 *Fra-1*

Fra-1 为 *Fos* 家族中的一员,具有转录激活能力及转化活性,在鼠成纤维细胞、逆转录病毒转化的小鼠甲状腺细胞中的过表达可导致体内肿瘤形成。*Fra-1* 可能通过促进肿瘤细胞的增殖、黏附和迁移,在肿瘤细胞的侵袭和转移过程中发挥作用。在过表达 *Fra-1* 的 MCF-7 细胞中,MMP-9、MMP-1、VEGF 以及 cyclinD1 的表达上调,黏附能力明显增强,提示 *Fra-1* 能通过增强肿瘤细胞的黏附,促进肿瘤细胞的侵袭和转移^[19-20]。

1.9 β -catenin

β -catenin 作为一种多功能的细胞骨架蛋白,其细胞膜部分与 E-cadherin 结合,构成黏附连接的主体,调节细胞间的黏附和信号转导;而细胞质游离部分则与其他蛋白结合以调节细胞增殖与分化。两部分之间互相平衡,一旦发生异常分布则可能导致肿瘤的发生和发展。Park 等^[21]发现细胞质内 β -catenin 的异常聚集可引起 E-cadherin/catenin 复合体结构改变,

促进肿瘤侵袭和转移。此外, β -catenin 与乳腺癌的分期、分级及淋巴结转移呈显著正相关, β -catenin 强阳性表达的乳腺癌具有更强的侵袭和转移能力^[22]。Calaf 等^[23]研究发现,只有在致癌基因活跃的乳腺上皮细胞中, β -catenin 的异常聚集才会增加,而未被转染致癌基因的细胞则无 β -catenin 的异常聚集; β -catenin 在细胞质内高表达时可使 Wnt 通路开启,其进入细胞核后与 TCF 转录因子结合形成 β -catenin-TCF 复合体,刺激某些基因的沉默或活化,诱导肿瘤相关靶基因的表达并阻止抑癌基因的表达。

2 抑制乳腺癌转移的相关基因

2.1 *PTEN*

1997 年发现的抑癌基因 *PTEN*(phosphatase and tension homolog deleted from chromosome 10)其编码蛋白是一种磷酸酶。*PTEN* 丢失和突变存在于人类多种恶性肿瘤和遗传性肿瘤易感基因综合征中。乳腺癌的发生常伴有 *PTEN* 蛋白的缺失或减弱,有报道 15% 的乳腺癌中 *PTEN* 蛋白表达呈阴性,18% 的 *PTEN* 蛋白表达减弱。*PTEN* 蛋白表达缺失或减弱,就不能拮抗蛋白激酶 PI-3K 的作用,丧失对 PI-3K/PKB/Akt 信号转导途径的负调控,出现该信号转导途径功能异常;此种异常可使乳腺腺泡上皮细胞失去正常细胞的周期调控,细胞过度增殖,易于发生恶性变^[24]。

研究发现,*PTEN* 在正常乳腺组织中呈高表达;有腋窝淋巴结转移的乳腺腺组织中 *PTEN* 表达率为 37.8%,明显低于无淋巴结转移者。*PTEN* 的表达水平随组织学分级及临床分期增高,*PTEN* 的表达呈下调趋势。侵袭性乳腺癌 *PTEN* 蛋白的低表达率高于原位癌,且 *PTEN* 蛋白的低表达率以 II 期和 III 期肿瘤为最高,结合临床病理参数提示 *PTEN* 可能是一个独立的预后指标。*PTEN* 在乳腺癌中存在异常表达,在乳腺癌的发生、发展中起一定的作用,是乳腺癌的预后因素之一^[25-26]。

2.2 脾酪氨酸激酶基因(spleen tyrosine kinase, *SYK*)

脾酪氨酸激酶是一种非受体型蛋白-酪氨酸激酶,在造血细胞中高表达。*SYK* 主要与细胞增生、分化和吞噬有关。*SYK* 基因在正常乳腺细胞、良性乳腺疾病以及低致瘤性乳腺癌细胞中都有表达,但在侵袭性乳腺癌组织或细胞系中表达水平降低,甚至无法检测到。体外实验发现,*SYK* 能减少细胞外基质侵袭。当 *SYK* 缺陷型乳腺癌细胞中外源转入野生型 *SYK*,会明显抑制肿瘤生长及转移。最近研究^[27-28]又发现,*SYK* 基因在侵袭性乳腺癌细胞内表

达沉默的分子机制是在转录过程中启动子部位发生高度甲基化。值得注意的是, SYK 甲基化相对于一些预后指标如 ER、Her-2 等是独立的, 预示着 SYK 可能作为一个独立的临床检测指标。

2.3 IGF-1R(insulin-like growth factor I receptor) 基因

胰岛素样生长因子受体 I (IGF-IR) 是酪氨酸激酶家族成员, 可与胰岛素样生长因子配体 I 和 II 结合。IGF-IR 与胰岛素样生长因子结合后在细胞内激活一系列信号级联反应, 使基因表达及细胞的生物特性发生改变。体内外试验都显示, IGF-IR 能抑制乳腺癌细胞生长。过量表达 IGF-IR 则会抑制细胞向四周扩散^[29]。将带有反义 IGF-IR cDNA 的载体稳定转染 MCF-7 细胞(SX13), 与转染空载体的 MCF-7 细胞相比, 前者 IGF-IR 蛋白表达量比后者低大约 50%, 而前者细胞迁移现象则要比后者明显得多。检测两种细胞中 E-钙黏附素和 p120 连环蛋白的水平, 发现 SX13 细胞中 E-钙黏合素的表达水平降低, 而 p120 连环蛋白的表达水平则升高。这些数据说明 IGF-IR 表达水平下降能促进乳腺癌细胞的迁移^[30]。

2.4 活化白细胞黏附分子基因(activated leukocyte cell adhesion molecule, ALCAM)

活化白细胞黏附分子是免疫球蛋白超家族成员之一, 调控着细胞之间的黏附行为。研究^[31-32]发现, 在侵袭性较强的乳腺肿瘤细胞中, ALCAM 基因的表达水平相对较低, 在恶性程度高的肿瘤细胞中的表达水平比恶性程度较低的肿瘤细胞中为低。推测由于 ALCAM 与细胞黏附有关, 若其表达水平较低, 则细胞之间便较容易分离, 即较容易离开原来的位置向周围扩散, 或进入循环系统而播散开去。ALCAM 的表达水平在判断乳腺癌的预后方面有重要价值, ALCAM 的表达水平低预示着肿瘤的恶性程度较高并很可能发生转移^[33]。

2.5 Claudin-7 基因

Claudin-7 属于 Claudins 蛋白家族, 是细胞中紧密连接结构的重要组成, 可维持细胞的极性和屏障, 限制癌细胞营养和生长因子的供应。在癌细胞中 claudin-7 基因的启动子甲基化可导致 claudin-7 蛋白表达降低, 引起紧密连接屏障的正常结构被破坏, 从而导致细胞间分子异常扩散和细胞极性消失等一系列的变化^[34]。Claudin-7 在乳腺导管癌和小叶癌中的表达明显下调, 并与肿瘤淋巴结转移关系密切^[21]。浸润性导管癌中 claudin-7 mRNA 和蛋白的表达水平低于正常乳腺上皮^[35]。此外 claudin-7 的

表达与肿瘤临床分期和淋巴结转移有相关性, 随着肿瘤的发生、侵袭和转移, 其表达水平逐渐下调^[22]。由此推测, Claudin-7 可能是潜在的肿瘤抑制剂, 其在乳腺癌细胞中表达水平越低, 该肿瘤发生侵袭和转移的可能性就越大, 预后可能也越差。

3 结 语

乳腺癌转移的分子机制研究是一个相对较新且不断拓展的领域。国内外众多实验室都把目光锁定在乳腺癌侵袭、转移相关基因方面, 而阐明基因的作用机制及下游信号转导途径对于寻找乳腺癌转移的临床指标具有重要意义。但目前还有许多亟待解决的问题, 如为何在乳腺癌细胞中一些抑制癌细胞侵袭、转移的基因表达沉默, 而另一些促进侵袭、转移基因表达升高。随着乳腺癌转移相关基因作用机制的不断深入研究, 新的抗转移治疗和药物作用靶点不断被发现, 将使研制和开发针对乳腺癌转移相关基因的药物治疗乳腺肿瘤成为可能, 从而为转移性乳腺癌的分子诊断和个体化治疗奠定基础。

[参 考 文 献]

- [1] Steeg PS. Perspectives on classic article: metastasis suppressor genes [J]. J Natl Cancer Inst, 2004, 96(6): E4.
- [2] Altundag K, Morandi P, Altundag O, Gunduz M. Possible role of CXCR4-mediated chemotaxis in breast cancer patients with central nervous system metastases [J]. Breast Cancer Res Treat, 2005, 89(3): 317.
- [3] Gupta A, Godwin AK, Vanderveer L, Lu A, Liu J. Hypomethylation of the synuclein gamma gene CpG island promotes its aberrant expression in breast carcinoma and ovarian carcinoma [J]. Cancer Res, 2003, 63(3): 664-673.
- [4] Guo J, Shou C, Meng L, Jiang B, Dong B, Yao L, et al. Neuronal protein synuclein gamma predicts poor clinical outcome in breast cancer [J]. Int J Cancer, 2007, 121(6): 1296-1305.
- [5] Vizoso FJ, González LO, Corte MD, Rodríguez JC, Vázquez J, Lamelas ML, et al. Study of matrix metalloproteinases and their inhibitors in breast cancer [J]. Br J Cancer, 2007, 96(6): 903-911.
- [6] Figueira RC, Gomes LR, Neto JS, Silva FC, Silva ID, Sogayar MC. Correlation between MMPs and their inhibitors in breast cancer tumor tissue specimens and in cell lines with different metastatic potential [J]. BMC Cancer, 2009, 9(20): 1471-2407
- [7] Jezierska A, Motyl T. Matrix metalloproteinase-2 involvement in breast cancer progression: a mini-review [J]. Med Sci Monit, 2009, 15(2): RA32-40.
- [8] Li BD, Liu L, Dawson M, De Benedetti A. Overexpression of eukaryotic initiation factor 4E (eIF4E) in breast carcinoma [J]. Cancer, 1997, 79(12): 2385-2390
- [9] De Benedetti A, Graff JR. eIF-4E expression and its role in malignancy [J]. J Clin Oncol, 1997, 15(12): 3117-3124

- nancies and metastases [J]. *Oncogene*, 2004, 23(18): 3189-3199
- [10] Flowers A, Chu QD, Panu L, Meschonat C, Caldito G, Lowery-Nordberg M, *et al.* Eukaryotic initiation factor 4E overexpression in triple-negative breast cancer predicts a worse outcome [J]. *Surgery*, 2009, 146(2): 220-226.
- [11] Meric-Bernstam F. Translation initiation factor 4E (eIF4E): prognostic marker and potential therapeutic target [J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(11): 2996-2997.
- [12] Udabage L, Brownlee GR, Waltham M, Blick T, Walker EC, Heldin P, *et al.* Antisense-mediated suppression of hyaluronan synthase 2 inhibits the tumorigenesis and progression of breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(14): 6139-6150.
- [13] Bachmeier BE, Mohrenz IV, Mirisola V, Schleicher E, Romeo F, H? hneke C, *et al.* Curcumin downregulates the inflammatory cytokines CXCL1 and -2 in breast cancer cells via NFkappaB [J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29(4): 779-789.
- [14] Das R, Philip S, Mahabeshwar GH, Bulbule A, Kundu GC. Osteopontin: it's role in regulation of cell motility and nuclear factor kappa B-mediated urokinase type plasminogen activator expression [J]. *IUBMB Life*, 2005, 57(6): 441-447.
- [15] Hult J, Suyama K, Chung S, Keren R, Agiostratidou G, Shan W, *et al.* N-cadherin signaling potentiates mammary tumor metastasis via enhanced extracellular signal-regulated kinase activation [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(7): 3106-3116.
- [16] Cavallaro U. N-cadherin as an invasion promoter: a novel target for antitumor therapy [J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2004, 5(12): 1274-1278.
- [17] McAllister SD, Christian RT, Horowitz MP, Garcia A, Desprez PY. Cannabidiol as a novel inhibitor of Id-1 gene expression in aggressive breast cancer cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6(11): 2921-2927.
- [18] Fong S, Itahana Y, Sumida T, Singh J, Coppe JP, Liu Y, *et al.* Id-1 as a molecular target in therapy for breast cancer cell invasion and metastasis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(23): 13543-13548.
- [19] Belguise K, Kersual N, Galtier F, Chalbos D. FRA-1 expression level regulates proliferation and invasiveness of breast cancer cells [J]. *Oncogene*, 2005, 24(8): 1434-1444.
- [20] 宋玉华, 宋三泰, 江泽飞, 钱露, 陈立勇, 郭宁. 原癌基因 Fra-1 高表达与乳腺癌细胞转移表型的关系 [J]. *西安交通大学学报:医学版*, 2008, 29(2): 171-175.
- [21] Park D, Karsen R, Axcrone U, Noren T, Sauer T. Expression pattern of adhesion molecules (E-cadherin, alpha-, beta-, gamma-catenin and claudin-7), their influence on survival in primary breast carcinoma, and their corresponding axillary lymph node metastasis [J]. *APMIS*, 2007, 115(1): 52-65.
- [22] 鲜于丽, 代凌云, 吴毅平, 郭华雄, 韩昌洪, 刘静. Claudin-7、-catenin 和 MT1-mmp 在乳腺癌中的表达及意义 [J]. *肿瘤*, 2009, 29(9): 864-867.
- [23] Calaf GM, Alvarado ME, Hei TK. Beta catenin is associated with breast cancer progression *in vitro* [J]. *Int J Oncol*, 2005, 26(4): 913-921.
- [24] Gori S, Sidoni A, Colozza M, Ferri I, Mameli MG, Fenocchio D, *et al.* EGFR, pMAPK, pAkt and PTEN status by immunohistochemistry: correlation with clinical outcome in HER2-positive metastatic breast cancer patients treated with trastuzumab [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(4): 648-654.
- [25] Schade B, Rao T, Dourdin N, Lesurf R, Hallett M, Cardiff RD, *et al.* PTEN deficiency in a luminal ErbB-2 mouse model results in dramatic acceleration of mammary tumorigenesis and metastasis [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(28): 19018-19026.
- [26] Carnero A, Blanco-Aparicio C, Renner O, Link W, Leal JF. The PTEN/PI3K/AKT signalling pathway in cancer, therapeutic implications [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2008, 8(3): 187-198
- [27] Luangdilok S, Box C, Patterson L, Court W, Harrington K, Pitkin L, *et al.* Syk tyrosine kinase is linked to cell motility and progression in squamous cell carcinomas of the head and neck [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(16): 7907-7916.
- [28] Zhang X, Shrikhande U, Alicie BM, Zhou Q, Geahlen RL. Role of the protein tyrosine kinase Syk in regulating cell-cell adhesion and motility in breast cancer cells [J]. *Mol Cancer Res*, 2009, 7(5): 634-644.
- [29] Saxena NK, Taliaferro-Smith L, Knight BB, Merlin D, Anania FA, O'Regan RM, *et al.* Bidirectional crosstalk between leptin and insulin-like growth factor-1 signaling promotes invasion and migration of breast cancer cells via transactivation of epidermal growth factor receptor [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(23): 9712-9722.
- [30] Pennisi PA, Barr V, Nunez NP, Stannard B, Le Roith D. Reduced expression of insulin-like growth factor I receptors in MCF-7 breast cancer cells leads to a more metastatic phenotype [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(22): 6529-6537.
- [31] Swart GW, Lunter PC, Kilsdonk JW, Kempen LC. Activated leukocyte cell adhesion molecule(ALCAM/CD166): signaling at the divide of melanoma cell clustering and cell migration [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2005, 24(2): 223-236.
- [32] Davies SR, Dent C, Watkins G, King JA, Mokbel K, Jiang WG. Expression of the cell to cell adhesion molecule, ALCAM, in breast cancer patients and the potential link with skeletal metastasis [J]. *Oncol Rep*, 2008, 19(2): 555-561.
- [33] King JA, Ofori-Acquah SF, Stevens T, Al-Mehdi AB, Fodstad O, Jiang WG. Activated leukocyte cell adhesion molecule in breast cancer: prognostic indicator [J]. *Breast Cancer Res*, 2004, 6(5): R478-487.
- [34] Nakayama F, Semba S, Usami Y, Chiba H, Sawada N, Yokozaki H. Hypermethylation-modulated downregulation of claudin-7 expression promotes the progression of colorectal carcinoma [J]. *Pathobiology*, 2008, 75(3): 177-185.
- [35] Kominsky SL, Argani P, Korz D, Evron E, Raman V, Garrett E, *et al.* Loss of the tight junction protein claudin-7 correlates with histological grade in both ductal carcinoma *in situ* and invasive ductal carcinoma of the breast [J]. *Oncogene*, 2003, 22(13): 2021-2033.

[收稿日期] 2009 - 09 - 11

[修回日期] 2010 - 02 - 18

[本文编辑] 王莹