

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2011.06.020

Artemin 调控肿瘤生长的研究进展

Progress in artemin regulating the tumor growth

陈宣辰¹, 张华梁²综述; 张意³审阅 (1. 第二军医大学 研究生管理大队, 上海 200433; 2. 北京协和医学院 护理学院, 北京 100144; 3. 第二军医大学 基础医学部 免疫学教研室, 上海 200433)

[摘要] Artemin 是胶质细胞源性神经营养因子 (glial cell line derived neurotrophic factor, GDNF) 家族中的一个成员, 同时也是转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 超家族中的一个亚型。Artemin 通过 GDNF 受体转导信号调控肿瘤的生长, Artemin 参与了胰腺癌、食管癌等消化道肿瘤的发生、发展, 并与胰腺癌的嗜神经侵袭密不可分。Artemin 可以提高子宫内膜癌、乳腺癌等生殖系统肿瘤细胞的致癌性和侵袭力, 降低癌细胞对化疗药物的敏感度。Artemin 还在鳞状细胞肺癌和内分泌腺瘤等肿瘤的生长调控中发挥了重要作用, 降低 Artemin 的表达水平可有效抑制肿瘤生长和转移。Artemin 有望成为肿瘤诊疗的新靶点。

[关键词] Artemin; 胶质细胞源性神经营养因子; 肿瘤免疫; 调控; 肿瘤生长

[中图分类号] R730.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2011)06-0692-04

Artemin 是胶质细胞源性神经营养因子 (glial cell line derived neurotrophic factor, GDNF) 家族中的一个成员, 同时也是转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 超家族中的一个亚型, 于 1998 年 12 月由 Robert 等^[1]发现。早期对 Artemin 的研究焦点主要集中在与神经细胞生长的关系上, Artemin 对神经系统多种神经元具有特异的营养作用, 可以促进轴突生长, 在神经损伤修复中发挥着其他因子不可比拟的作用^[1]。近年来研究^[2]发现, Artemin 在消化系统肿瘤、生殖系统肿瘤和内分泌腺瘤等多种肿瘤组织中高表达, 促进肿瘤的生长、浸润和侵袭。本文将对 Artemin 的分子结构, 信号转导通路及其对各系统肿瘤的发生、发展和转移的调控作用进行详细的阐述, 并对 Artemin 作为肿瘤诊疗新靶点的应用前景进行展望。

1 Artemin 的分子结构及信号通路

Artemin 也称为 ARTN^[1], 是 GDNF 家族 4 种成员中的一种, 也属于 TGF- β 超家族的一个亚型。Schwann 细胞和胚胎中的血管平滑肌细胞都可以高表达 Artemin。Artemin 在周围神经系统分布广泛, 对多种神经元的生长、分化以及迁移都发挥着极其重要的作用, 这也为其介导肿瘤细胞的侵袭、转移提供了可能^[4]。

Artemin 基因定位于人染色体 1p32-33 区, 其蛋白一级结构包含 7 个保守的半胱氨酸序列。成熟的 Artemin 蛋白是具有分泌功能的二聚体糖蛋白 (图 1), 首先通过基因转录、合成 Artemin 前蛋白原, 前

蛋白原被糖基化后形成相对分子质量约 28 000 的同源二聚体复合物, 这个二聚体包含 3 个二硫键和一个 TGF- β 标志半胱氨酸^[5]。Artemin 通过 GDNF 受体转导信号, 其中最重要的受体是 GFR α 3^[6] (图 2)。Artemin 结合 GFR α 3 形成配体/受体复合物 (图 3), 接着通过糖基-磷脂酰肌醇 (glycosylphosphatidylinositol, GPI) 锚定于细胞质膜, 结合、激活磷酸化受体酪氨酸激酶 RET, 形成 GFR α 3/RET 复合物, 进一步活化下游的丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase kinases, MAPK) 与磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3-K) 通路, 从而传递一系列信号, 发挥其生理功能^[6]。

2 Artemin 与消化道肿瘤

在一些消化道肿瘤中, Artemin 的表达水平显著升高; 而降低肿瘤患者体内 Artemin 的水平, 有利于对肿瘤的治疗并降低其术后复发率^[7-8]。目前已明确, Artemin 同胰腺癌以及食管癌的发生、发展和转移密切相关。

在胰腺癌的发生、发展中, 癌细胞侵犯其神经束膜、Schwann 细胞和胰腺内神经的内膜轴突, 从而引起了神经内环境的紊乱, Artemin 作为重要的神经营

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (No. 30801000)。Project supported by National Natural Science Foundation of China (No. 30801000)

[作者简介] 陈宣辰 (1990 -), 男, 浙江省台州市人, 临床本科在读。E-mail: lovexuanchen@gmail.com

[通信作者] 张意 (ZHANG Yi, corresponding author), E-mail: zhangyisimmu@yahoo.com.cn

养因子,参与了此过程中神经细胞的分化与再生^[9]。Ceyhan 等^[10]通过免疫组化方法发现了 Artemin 在正常胰腺组织和胰腺癌中的表达差异性: Artemin 及其受体 GFR α 3 在正常胰腺组织中的神经细胞和动脉壁的平滑肌细胞中弱表达,而在胰腺癌中的神经细胞中高表达,并且 Artemin 的表达水平随着胰腺癌神经浸润转移而升高。Parkash 等^[11]则证实,胰腺癌中 Artemin mRNA 水平明显高于正常胰腺组织,伴有神经浸润的胰腺组织中 Artemin mRNA 水平也高于无浸润的癌组织。但 Artemin mRNA 增高的水平远低于 Artemin 蛋白增高的水平,其原因可能在于癌细胞持续损伤神经纤维,促使背根神经元产生的大量 Artemin 蛋白沿神经轴突逆向输送至胰腺内神经丛,导致胰腺内 Artemin 蛋白表达水平显著高于 Artemin mRNA 水平^[12]。Artemin 还可以促进胰腺癌细胞的趋化和迁移。将分泌 GDNF 的胶质瘤细胞同胰腺癌细胞共同培养,发现胰腺癌细胞向胶质瘤细胞迁移的能力得到了大幅提高^[13]。其他研究^[14]也表明,Artemin 与胰腺癌细胞的嗜神经迁移密切相关,Artemin 通过 GFR α 3 受体相互作用参与胰腺癌的神经侵袭,这也被认为是导致胰腺癌腹痛的最重要原因。

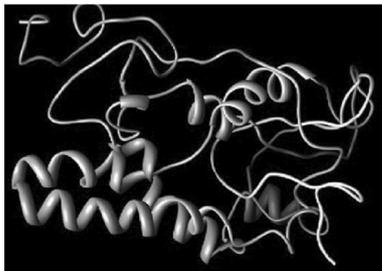


图1 Artemin 的空间结构^[5]

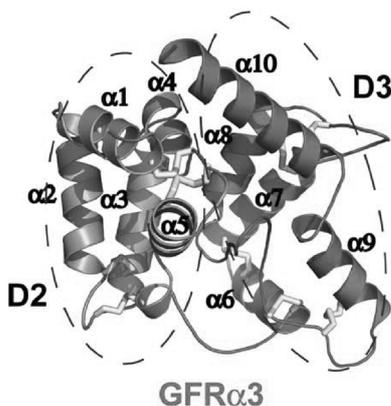


图2 GFR α 3 的空间结构^[6]

另一个与 Artemin 紧密相关的消化道肿瘤是食管癌。Artemin 在食管癌细胞中的表达水平是正常食管细胞的 3 倍,发生了淋巴结转移的食管癌组织中 Artemin 的表达水平和正常组织差异更加显著。随着食管癌的迁延恶化,Artemin 的表达水平也会逐渐升高^[15]。对于恶性食管癌,采用 miR-223 定向沉默肿瘤组织内 Artemin 的表达,可有效抑制肿瘤的生长。目前还尚未对胰腺癌进行类似研究,但已证明降低体内 Artemin 的表达水平可有效控制胰腺癌,并显著降低其术后复发率^[16]。

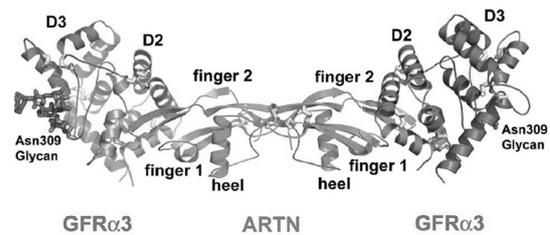


图3 Artemin 和 GFR α 3 复合物的空间结构^[6]

3 Artemin 与生殖系统肿瘤

据统计,有 83% 的子宫内膜癌患者体内检测到比正常人子宫内膜细胞表达水平更高的 Artemin 蛋白,而且 Artemin 的升高可以增加子宫内膜癌细胞的致癌性和侵袭力^[17]。Lee 等^[18]发现,Artemin 在体内过表达可以促进肿瘤细胞生长、增加成瘤率、降低对化疗药物的敏感性。与食管癌类似,小干扰 RNA 或特异性抗体抑制 Artemin 表达后,子宫内膜癌对于化疗药物的敏感性显著上升。Artemin 高表达会导致子宫内膜癌细胞快速增生,并呈现出低分化状态,其作用机制在于 Artemin 可以通过激活其下游信号通路上调 CD24 与 AKT1 的表达,从而促进癌细胞生长^[19];抑制子宫内膜癌细胞内 AKT 的表达,还可显著降低肿瘤的转移与复发^[19]。因此,临床上检测 Artemin 的表达水平有助于子宫内膜癌的早期诊断。

Artemin 在乳腺癌细胞中的表达也显著高于正常乳腺组织。Artemin 基因属于雌激素诱导基因^[20],乳腺癌细胞中 Artemin 的表达水平与雌激素受体高度正相关。对雌激素受体阳性的乳腺癌细胞采用三苯氧胺治疗,降低雌激素水平后,乳腺癌的侵袭性及复发率大大下降;而上调雌激素受体阳性的乳腺癌细胞中 Artemin 的表达,则促进癌细胞生长和对化疗药物的耐药性^[21]。同时 Artemin 激活下游信号通路后 BCL-2 的表达水平升高^[22],也会增加乳

腺癌的侵袭性^[23], 采用 Artemin 抗体拮抗 Artemin 的效应能有效控制乳腺癌的发展和转移。

此外, Artemin 在精原细胞中的高表达可促进睾丸恶性肿瘤的发生, 但目前尚无更详细的报道^[24]。

4 Artemin 与呼吸系统肿瘤

Tanguay 等^[25]对伴有远处转移的肺癌组织进行 Western blotting 检测, 结果发现 Artemin 及其信号通路中的重要分子 GFRa3、RET 的表达水平都明显高于正常肺组织。免疫组化研究提示, Artemin 在类癌、非小细胞肺癌(鳞状细胞癌和腺癌)和小细胞肺癌组织中表达水平显著升高。相比于其他肺癌, Artemin 在鳞状细胞癌中表达水平最高, 较腺癌高出 96% 以上; 其高表达与鳞状细胞癌去分化密切相关, 能够促进鳞状细胞癌病情发展和转移, 拮抗化疗药物作用^[26-29]。Tang 等^[30]使用 ARTN 质粒转染非小细胞肺癌细胞 H1299, 证实 ARTN 可以提高非小细胞肺癌的侵袭和转移能力, 促进肺癌细胞分裂增殖, 并向神经纤维趋化生长。在此进程中, ARTN 通过激活 BCL-2 来调控肺癌细胞生长, 采用 miRNA 或特异性抗体阻断 ARTN 功能可以有效降低肺癌细胞的恶变程度。Naveilhan 等^[31-32]的研究则显示人肺中存在 ARTN 自分泌的功能性信号转导途径, 过度激活此途径可以促进肺癌发展, 增加诸多癌基因的表达。ARTN 还可能通过对肿瘤微环境的旁分泌作用介导非小细胞肺癌的进展。Kang 等^[33-35]发现 ARTN 在非小细胞肺癌组织中高表达, 还将调高 TGF- β 1 的表达, 增加肺癌的侵袭力, 预示肺癌的高复发率和高致死率。以上结果提示, Artemin 及其相关信号分子参与肺部肿瘤的发生发展, 抑制其表达有助于治疗肺癌。

5 Artemin 与其他系统肿瘤

Artemin 能够促进内分泌性腺瘤的生长, 如髓样甲状腺癌, 其主要作用机制可能是 Artemin 信号转导通路中 RET 发生突变, 导致甲状腺滤泡旁 C 细胞无限制的增生^[36]。另外, 嗜铬细胞瘤等其他内分泌肿瘤的生长也与 Artemin 表达水平呈正相关, 但具体的分子机制还有待于进一步的探索^[37]。

6 结 语

自从 1998 年发现至今, 对 Artemin 的研究已经历了十余年的时间, 由于 Artemin 和多种肿瘤发生、发展之间的密切联系, Artemin 成为肿瘤诊疗研究的前沿热点^[38-42]。目前已经发现 Artemin 参与多个系统、多种恶性肿瘤的发生、发展、浸润和转移。通过

对 Artemin 分子结构及其信号转导机制的研究, Artemin 调控肿瘤生长。转移的机制逐渐被揭开。通过基因干扰的手段特异性地抑制 Artemin 的表达, 可抑制肿瘤发展和转移^[43]; 特异性 Artemin 抗体也可拮抗 Artemin 的作用, 抑制肿瘤生长。也有研究^[44]提示, Artemin 在其他免疫性疾病中也具有研究价值, 如炎症和自身免疫性疾病等。相信对 Artemin 的研究将加深我们对肿瘤和其他免疫相关性疾病的认识, 为恶性肿瘤等免疫性疾病的临床诊疗开辟新的方向。

[参 考 文 献]

- [1] Hu Y, Bojicova-Fournier S, King AM, et al. The structural stability and chaperone activity of artemin, a ferritin homologue from diapause-destined artemia embryos, depend on different cysteine residues [J]. Cell Stress Chaperones, 2011, 16(2): 133-141.
- [2] Yoshida N, Kobayashi K, Yu L, et al. Inhibition of TRPA1 channel activity in sensory neurons by the glial cell line-derived neurotrophic factor family member, artemin [J]. Mol Pain, 2011, 7(1): 41.
- [3] Warnecke A, Scheper V, Buhr I, et al. Artemin improves survival of spiral ganglion neurons *in vivo* and *in vitro* [J]. Neuroreport, 2010, 21(7): 517-521.
- [4] Baloh RH, Gorodinsky A, Golden JP, et al. GFRa3 is an orphan member of the GDNF/neurturin/persephin receptor family [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1998, 95(10): 5801-5806.
- [5] Airaksinen MS, Titievsky A, Saarna M. GDNF family neurotrophic factor signaling: Four masters, one servant? [J]. Mol Cell Neurosci, 1999, 13(5): 313-325.
- [6] Airaksinen MS, Saarna M. The GDNF family: Signalling, biological functions and therapeutic value [J]. Nat Rev Neurosci, 2002, 3(5): 383-394.
- [7] Ossipov MH. Growth factors and neuropathic pain [J]. Curr Pain Headache Rep, 2011, 15(3): 185-192.
- [8] McIlvried LA, Albers K, Gold MS. Distribution of artemin and GFRalpha3 labeled nerve fibers in the dura mater of rat: Artemin and GFRalpha3 in the dura [J]. Headache, 2010, 50(3): 442-450.
- [9] 朱栋良, 罗地来, 罗刚, 等. Artemin、GFR α 3 在胰腺癌中的表达及其与胰腺癌神经浸润转移的相关性 [J]. 南方医科大学学报, 2009, 29(3): 428-432.
- [10] Ceyhan GO, Giese NA, Erkan M, et al. The neurotrophic factor artemin promotes pancreatic cancer invasion [J]. Ann Surg, 2006, 244(2): 274-281.
- [11] Parkash V, Goldman A. Comparison of GFL-GFRalpha complexes: Further evidence relating GFL bend angle to RET signaling [J]. Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun, 2009, 65(Pt 6): 551-558.
- [12] Rasti B, Shahangian SS, Sajedi RH, et al. Sequence and structural analysis of artemin based on ferritin: A comparative study [J]. Biochim Biophys Acta, 2009, 1794(10): 1407-1413.
- [13] Clegg JS, Gajardo G. Two highly diverged New World Artemia spe-

- cies, A. franciscana and A. persimilis, from contrasting hypersaline habitats express a conserved stress protein complement [J]. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 2009, 153(4): 451-456.
- [14] Li J, Klein C, Liang C, et al. Autocrine regulation of early embryonic development by the artemin-GFRA3 (GDNF family receptor-alpha 3) signaling system in mice [J]. *FEBS Lett*, 2009, 583(15): 2479-2485.
- [15] Li S, Li Z, Guo F, et al. miR-223 regulates migration and invasion by targeting Artemin in human esophageal carcinoma [J]. *J Biomed Sci*, 2011, 31(18): 24.
- [16] Clegg JS. Stress-related proteins compared in diapause and in activated, anoxic encysted embryos of the animal extremophile, *artemia franciscana* [J]. *J Insect Physiol*, 2011, 57(5): 660-664.
- [17] Pandey V, Qian PX, Kang J, et al. Artemin stimulates oncogenicity and invasiveness of human endometrial carcinoma cells [J]. *Endocrinology*, 2010, 151(3): 909-920.
- [18] Lee RH, Wong WL, Chan CH, Chan SY. Differential effects of glial cell line-derived neurotrophic factor and neurturin in RET/GFRalpha1-expressing cells [J]. *J Neurosci Res*, 2006, 83(1): 80-90.
- [19] Pandey V, Jung Y, Kang J, et al. Artemin reduces sensitivity to doxorubicin and paclitaxel in endometrial carcinoma cells through specific regulation of CD24 [J]. *Transl Oncol*, 2010, 1, 3(4): 218-229.
- [20] Maruccio L, Lucini C, Russo F, et al. The development of avian enteric nervous system: distribution of artemin immunoreactivity [J]. *Acta Histochem*, 2008, 110(2): 163-171.
- [21] Kang J, Perry JK, Pandey V, et al. Artemin is oncogenic for human mammary carcinoma cells [J]. *Oncogene*, 2009, 28(19): 2034-2045.
- [22] Tang JZ, Kong XJ, Kang J, et al. Artemin-stimulated progression of human non-small cell lung carcinoma is mediated by BCL2 [J]. *Mol Cancer Ther*, 2010, 9(6): 1697-1708.
- [23] Kang J, Qian PX, Pandey V, et al. Artemin is estrogen regulated and mediates antiestrogen resistance in mammary carcinoma [J]. *Oncogene*, 2010, 29(22): 3228-3240.
- [24] Rider CC. Heparin/heparan sulphate binding in the TGF-beta cytokine superfamily [J]. *Biochem Soc Trans*, 2006, 34(3): 458-460.
- [25] Tanguay JA, Reyes RC, Clegg JS. Habitat diversity and adaptation to environmental stress in encysted embryos of the crustacean *Artemia* [J]. *J Biosci*, 2004, 29(4): 489-501.
- [26] Ito Y, Okada Y, Sato M, et al. Expression of glial cell line-derived neurotrophic factor family members and their receptors in pancreatic cancers [J]. *Surgery*, 2005, 138(4): 788-794.
- [27] Kulesza P, Ramchandran K, Patel JD. Emerging concepts in the pathology and molecular biology of advanced non-small cell lung cancer [J]. *Am J Clin Pathol*, 2011, 136(2): 228-238.
- [28] Lucini C, Maruccio L, Tafuri S, et al. Artemin-like immunoreactivity in the zebrafish, *Danio rerio* [J]. *Anat Embryol (Berl)*, 2004, 208(5): 403-410.
- [29] Paveliev M, Airaksinen MS, Saarma M. GDNF family ligands activate multiple events during axonal growth in mature sensory neurons [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2004, 25(3): 453-459.
- [30] Kang MH, Reynolds CP. Bcl-2 inhibitors: Targeting mitochondrial apoptotic pathways in cancer therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(4): 1126-1132.
- [31] Marinov M, Ziogas A, Pardo OE, et al. AKT/mTOR pathway activation and BCL-2 family proteins modulate the sensitivity of human small cell Lung cancer cells to RAD001 [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(4): 1277-1287.
- [32] Pelosi G, Sonzogni A, De Pas T, et al. Pulmonary sarcomatoid carcinomas: A practical overview [J]. *Int J Surg Pathol*, 2010, 18(2): 103-120.
- [33] Ito K, Oizumi S, Fukumoto S, et al. Clinical characteristics of pleomorphic carcinoma of the lung [J]. *Lung Cancer*, 2010, 68(2): 204-210.
- [35] Wang M, Atayar C, Rosati S, et al. JNK is constitutively active in mantle cell lymphoma: Cell cycle deregulation and polyploidy by JNK inhibitor SP600125 [J]. *J Pathol*, 2009, 218(1): 95-103.
- [36] Andres R, Forgie A, Wyatt S, et al. Multiple effects of artemin on sympathetic neurone generation, survival and growth [J]. *Development*, 2001, 128(19): 3685-3695.
- [37] Marsh DJ, Theodosopoulos G, Martin-Schulte K, et al. Genome-wide copy number imbalances identified in familial and sporadic medullary thyroid carcinoma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(4): 1866-1872.
- [38] Elitt CM, McIlwrath SL, Lawson JJ, et al. Artemin overexpression in skin enhances expression of TRPV1 and TRPA1 in cutaneous sensory neurons and leads to behavioral sensitivity to heat and cold [J]. *J Neurosci*, 2006, 26(33): 8578-8587.
- [39] Beshpalov MM, Sidorova YA, Tumova S, et al. Heparan sulfate proteoglycan syndecan-3 is a novel receptor for GDNF, neurturin, and artemin [J]. *Cell Biol*, 2011, 192(1): 153-169.
- [40] Park S, Lee J. Proteome profile changes in SH-SY5y neuronal cells after treatment with neurotrophic factors [J]. *J Cell Biochem*, 2011, 112(12): 3845-3855.
- [41] Shirzad F, Sajedi RH, Shahangian SS, et al. Deletion of extra C-terminal segment and its effect on the function and structure of artemin [J]. *Int J Biol Macromol*, 2011, 49(3): 311-316.
- [42] Di Cesare Mannelli L, Vivoli E, Salvicchi A, et al. Antidepressant-like effect of artemin in mice: A mechanism for acetyl-L-carnitine activity on depression [J]. *Psychopharmacology*, 2011, 218(2): 347-356.
- [43] Camprubi-Robles M, Planells-Cases R, Ferrer-Montiel A. Differential contribution of SNARE-dependent exocytosis to inflammatory potentiation of TRPV1 in nociceptors [J]. *FASEB J*, 2009, 23(11): 3722-3733.
- [44] Schmutzler BS, Roy S, Hingtgen CM. Glial cell line-derived neurotrophic factor family ligands enhance capsaicin-stimulated release of calcitonin gene-related peptide from sensory neurons [J]. *Neuroscience*, 2009, 161(1): 148-156.

[收稿日期] 2011 - 08 - 28 [修回日期] 2011 - 10 - 26

[本文编辑] 王莹