

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2022.08.011

## Eps同源结构域蛋白2在恶性肿瘤中作用研究进展

### Research progresses on the role of Eps15 homologous domain protein 2 in malignant tumors

管程齐 综述;张健锋 审阅(南通大学附属医院 消化内科,江苏 南通 226001)

**[摘要]** Eps15同源结构域蛋白2(EHD2)是EHD动力蛋白超级家族中的一员,可广泛调节受体蛋白,在细胞黏附、细胞形态、细胞迁移和胞质分裂等细胞活动过程中起着重要作用。作为新型的膜转运蛋白,EHD2通过调控细胞的内吞作用,参与肿瘤发生发展特别是转移过程。EHD2与乳腺癌、肝癌、食管鳞癌、甲状腺乳头癌、肾透明细胞癌、骨肉瘤等多种癌症密切相关。当EHD2表达异常会调控膜转运过程及下游信号通路,影响上皮间质转化(EMT)的进程,从而调节细胞的迁移、侵袭能力,与肿瘤的发生发展及患者的预后密切相关。本文从EHD2蛋白与肿瘤相关的结构和功能特征、EHD2的生物学功能、EHD2在肿瘤发生发展中的作用及其调控机制、EHD2在肿瘤防治中的意义等方面进行了探讨,认为EHD2是潜在肿瘤治疗靶点。提高对于EHD2在肿瘤发生发展中的作用及调控机制和评估预后的临床价值的认识,将有助于为寻找新的肿瘤诊断标志物和治疗靶点提供思路。

**[关键词]** Eps15同源结构域蛋白2;恶性肿瘤;转移

**[中图分类号]** R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2022)08-0772-05

Eps同源结构域蛋白2(Eps15 homology domain-containing protein 2, EHD2)是动力蛋白相关的EHD-ATPase家族中的一员,是新型的膜转运蛋白。这类蛋白具有高保留的EH结构域,其序列相似性约50%~60%,富含约100个氨基酸残基的片段,最早在上皮细胞生长因子受体的激酶底物Eps15上被发现<sup>[1]</sup>,并且广泛存在于植物和哺乳类动物中<sup>[2]</sup>。EHD2含有不同的功能区域,特异性调节功能体现在胞膜转运的不同过程中,有调控循环通路的功能,和一些需要重塑或维持胞膜形状的细胞过程密切相关,如内吞循环、纤毛发生、骨骼肌T管形成、质膜修复、脂滴自噬等<sup>[3]</sup>。它还可通过不同方式与肌动蛋白细胞骨架相联系,在细胞质膜微囊和肌动蛋白细胞骨架的联系中起积极作用,尤其是在稳定质膜微囊动力方面<sup>[4]</sup>。

转移能力是恶性肿瘤最重要的特征之一<sup>[5]</sup>,其与胞膜转运密不可分<sup>[6]</sup>。胞膜转运的协调性需一系列蛋白尤其是膜转运蛋白的共同参与。当EHD2表达异常时,在膜及膜蛋白的各路循环调节、胞膜的转运等过程中均会发生信号应答失当,各类细胞过程(如细胞黏附、细胞迁移、胞质分裂)出现紊乱,从而引发肿瘤的发生发展<sup>[7]</sup>。既往研究表明,EHD2与各类恶性肿瘤,如乳腺癌<sup>[8]</sup>、肝癌<sup>[9]</sup>、食管鳞癌<sup>[10]</sup>、甲状腺乳头癌<sup>[11]</sup>、肾透明细胞癌<sup>[12]</sup>、骨肉瘤<sup>[13]</sup>等密切相关,参与调控肿瘤的生长、转移、侵袭。本文就目前已报道的EHD2在肿瘤发生发展中的作用及其调控机制、在疾病诊疗中的意义做一综述,旨在为寻找新的肿瘤诊断标志物和治疗靶点提供参考依据。

#### 1 EHD2蛋白与肿瘤相关的结构和功能特征

EHD蛋白家族包括3个区域:一个C端Eps同源结构域,该特征性结构具有正电荷静电表面,能够选择性结合包含天冬酰胺-脯氨酸-苯丙氨酸(asn pro phe, NPF)基序的酸性残基蛋白质<sup>[14]</sup>;一个是中央非保守的连接区和非常保守的N端结构域;一个是可以结合ATP并催化其水解的类似动力蛋白的G结构域<sup>[7]</sup>。EHD家族具有高度的同源性,而其中序列同源性和功能差异最大的是EHD2<sup>[15]</sup>。与EHD1、EHD3、EHD4的囊状膜定位形成鲜明对比,EHD2定位于质膜的内叶上,是最保守的EHD家族成员。它通过其C末端的EH结构域和其N端结构域相互作用,参与细胞骨架、膜的构建和吞噬作用<sup>[16]</sup>。小鼠EHD2晶体结构表明,在G结构域附近的一个非结构柔性环中包一个含有两个脯氨酸-苯丙氨酸基序KPFKLNPF,该区域部分保守,通过与邻近的EH结构域相互作用,将EHD2二聚体连接起来<sup>[16]</sup>。PF基序对于EHD2的定位和功能非常重要<sup>[17]</sup>,在EHD2的双PF基序促进其穿梭至细胞核,可能作为转录抑制器而阻碍肿瘤细胞的转录<sup>[18]</sup>。

#### 2 EHD2的生物学功能

对于EHD2的早期研究主要集中在肌发生和肌

**[基金项目]** 国家自然科学基金青年项目(No.81502005);江苏省老年健康科研项目(No.LKM2022023)

**[作者简介]** 管程齐(1986—),女,博士,副主任医师,从事消化道肿瘤的分子机制的临床研究,E-mail:Gcq2005@aliyun.com

**[通信作者]** 张健锋,E-mail:zhangjf05090@163.com

肉修复中的作用。有研究<sup>[19]</sup>发现,在哺乳动物心脏中 EHD 家族成员均高表达,在 小鼠骨骼肌和肾脏免疫组化染色中显示 EHD2 特异性定位在血管组织系统<sup>[20]</sup>,并且在脂肪、肺、骨骼肌、脾中表达均有增加<sup>[21]</sup>。Ferlin 蛋白家族成员包含多个 C2 结构,介导蛋白之间以及蛋白和膜之间的相互作用,被认为可以在修复位点促进囊泡的运输和(或)融合,在肌发生和肌肉修复中起重要作用。而已有研究<sup>[22-23]</sup>证明,myoferlin 和 Fer1L5 包含可以与 EHD2 结合的 NPF 基序,因此 EHD2 与 myoferlin 和 Fer1L5 共定位于离散的质膜结构,是成肌细胞融合所必须的。在另一个使用激光损伤原代肌管的研究<sup>[24]</sup>中认为,EHD2 作为肌修复的新的参与者,除了 EHD2 外,dysferlin 和外周膜结合担保 A1 也被募集到膜愈合部位。虽然 dysferlin 不具有典型的 NPF 基序,但是它包含一个 NPxF 序列,并推测其与 EHD2 有相互作用。另外,Fer1L5NPF 基序的突变减少后并没有减少与 EHD2 的结合,这表明 EHD2 与 ferlin 蛋白的结合可能与其他相互作用模式有关<sup>[23]</sup>。这些研究提出了新的关于 EHD2 促进膜聚合机制的问题。

定位在质膜微囊中的内源性 EHD2,在细胞中具有多种功能,包括调节细胞信号、胆固醇稳态、内吞作用等<sup>[25-26]</sup>,其蛋白质组学分析首次确立了 EHD2 可作为质膜微囊组成成分<sup>[27]</sup>。对从脂肪细胞中分离出来的微囊进行蛋白质组学分析,亦发现 EHD2 是微囊的成分<sup>[28-29]</sup>。多项研究<sup>[4, 17]</sup>表明,内源性的 EHD2 和质膜微囊标志共定位,并且确认了 EHD2 在抑制质膜微囊动力方面的作用。当 EHD2 缺乏时,质膜微囊会变得更具有活力,显示出更强的动力,繁殖能力增强<sup>[4, 17]</sup>。EHD2 调节内吞作用主要是水解与脂质相连的核苷酸,并将它们降解为小管,影响膜的重建<sup>[30]</sup>。

在各种细胞类型中,免疫染色均显示含有 EHD2 的结构和肌动蛋白骨架有关。如,在损伤的肌肉纤维中,EHD2 与丝状肌动蛋白在膜修复部位共定位<sup>[24]</sup>;在脂肪细胞中,EHD2 被发现存在于质膜下的环状结构中,且与皮质肌动蛋白密切相关<sup>[21]</sup>;在成纤维 COS-1 细胞中,EHD2 存在于富含肌动蛋白的膜褶皱中<sup>[21]</sup>,在丝状伪足和微刺中 EHD2 均高表达<sup>[30]</sup>;在人成纤维细胞中,含有 EHD2 的质膜微囊沿着肌动蛋白排列<sup>[4]</sup>。EHD2 可通过不同方式与肌动蛋白细胞骨架相联系,如通过肌动蛋白结合蛋白 1 (fascin actin-bundling protein 1, EHBPI)。EHBPI 含有可以和 EHD2 结合的 5 个近似于 NPF 的基序<sup>[21]</sup>。EHD2 还可以作用于 Ras 相关 C3 肉毒素底物 1 (Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1, Rac1) 基因来调节肌动蛋白的重构<sup>[31]</sup>。EHD2 与丝氨酸/苏氨酸激酶 (Nek3) 结

合,可激活 Vav 蛋白家族成员<sup>[32-33]</sup>。随后 Vav 蛋白反过来激活小 RhoGTP 酶,其中包括了 Rac1。EHD2 与 Vav1 相关,过表达的 EHD2 会导致 Rac 活性降低,而 Rac 蛋白是细胞骨架调节蛋白的关键蛋白,因此 EHD2 在细胞骨架蛋白中发挥着重要作用。

综上,EHD2 定位于质膜微囊,在血管和肌肉细胞中,尤其是参与肌细胞的膜融合和再封闭中显著表达;同时,它与肌动蛋白骨架形成密切相关,这些均提示 EHD2 是内吞运输及循环的关键媒介<sup>[4]</sup>。

### 3 EHD2 在肿瘤发生发展中的作用及其调控机制

内吞作用与肌动蛋白细胞骨架的功能关系密切。而肌动蛋白骨架在各种细胞过程中均起到重要作用,如细胞黏附、细胞形态的维持、细胞迁移、胞质分裂等。近年来人们注意到,如果干扰 EHD2 表达水平使其降低,那么会明显影响细胞的内吞作用。EHD2 不仅是在正常细胞过程起作用,而且在肿瘤发生过程中也具有潜在的作用。2006 年,有研究<sup>[34]</sup>发现与对照组人类卵巢表面上皮相比,EHD2 的表达在卵巢浆液性乳头状癌中下调了 15 倍<sup>[34]</sup>。因此,在随后的研究中 EHD2 在肿瘤发生发展过程中的作用也受到越来越多的关注。

#### 3.1 EHD2 与细胞增殖

继往研究<sup>[35]</sup>发现,在乳腺癌细胞中 EHD2 表达发生了缺失,而其表达的降低会促进乳腺癌细胞系的细胞增殖。EHD2 负性调控表皮生长因子 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 的内吞降解,使细胞增殖生长能力全面下降<sup>[36]</sup>。在人体食管癌组织标本中同样发现 EHD2 表达下降,并且在食管癌 TE-1 细胞系中干扰 EHD2 后,细胞生长速度加快<sup>[10]</sup>。但是在甲状腺乳头状癌中,EHD2 的表达上调与细胞增殖能力呈正相关,并且通过与激活细胞增殖相关的 MAPK/ERK 信号通路促进肿瘤进展<sup>[11]</sup>。研究<sup>[38]</sup>还发现,在肝癌中,EHD2 的缺失明显降低了巨胞饮作用,减少了缺氧细胞的增殖。巨胞饮是内吞的一种形式,由于肿瘤细胞急剧扩张及异常的血管微环境,肿瘤组织内部常得不到充分的营养,细胞通过巨胞饮摄取生物大分子,提高细胞的资源利用率,它被认为是癌症中普遍现象<sup>[37]</sup>,但背后的调控机制尚不完全明确,该研究认为 EHD2 可以通过介导巨胞饮作用来促进细胞的生长,并且是缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor, HIF) 的转录靶点<sup>[38]</sup>。EHD2 在不同肿瘤中的表达差异被认为与肿瘤的异质性相关。

#### 3.2 EHD2 与促血管生成

在三阴乳腺癌细胞 (triple negative breast cancer, TNBC) 中,EHD2 的表达与 IL-8 具有较为密切的关



系。事实上,IL-8有很强的促血管生成作用,在很多实体肿瘤中上调,如前列腺癌、胃癌、膀胱癌、卵巢癌、肺癌等<sup>[39-41]</sup>。有数据<sup>[42]</sup>证明,IL-8可能通过促血管生成的机制介导乳腺癌的发生和进展,同时也是癌症干细胞活动的重要调节因子。在TNBC中发现,EHD2的缺失会导致促血管生成的细胞因子IL-8的表达水平升高,被认为是抑制IL-8途径的潜在靶点<sup>[43]</sup>。

### 3.3 EHD2与细胞侵袭、转移

EHD2因其参与内吞循环过程被认为与肿瘤细胞侵袭和转移的关系最为密切。在乳腺癌中,EHD2是乳腺上皮细胞极性维持的重要调节分子,FAK/PI-3K/Rac1/actin信号通路与控制细胞运动相关,FAK是一种细胞质蛋白的酪氨酸激酶,在细胞黏附于细胞外基质时被激活。FAK的磷酸化激活级联激酶能够促进细胞的运动<sup>[44]</sup>。在乳腺癌细胞中过表达EHD2会导致FAK显著降低,抑制Rac1的表达,从而降低E-cadherin水平来阻遏EMT进程,影响乳腺癌细胞的迁移和侵袭能力<sup>[8]</sup>。在神经胶质瘤中EHD2可以通过Snail蛋白诱导发生EMT,低表达的EHD2可以促进胶质瘤的转移和侵袭。食管鳞状细胞癌是一种高度侵袭性疾病,识别功能性转移基因及其分子机制是热点问题。在食管癌细胞中当EHD2表达下调后,E-cadherin表达下降,细胞迁移能力增加<sup>[10]</sup>。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)家族的主要功能是降解细胞外基质,和肿瘤侵袭和转移密切相关。MMP2和MMP9是家族中两个非常重要的分子,它们的活性赋予了肿瘤细胞迁移和侵袭的特征<sup>[45]</sup>。在肾透明细胞癌中发现当EHD2过表达后会上调MMP2、MMP9的表达,从而促进细胞的侵袭和转移<sup>[12]</sup>,提示EHD2在不同类型肿瘤中可能表现出不同的生物学行为。

### 3.4 EHD2与细胞凋亡

Bcl2和Bcl2-associated X蛋白(BAX)是用来评价细胞凋亡的标志。在肾透明细胞癌组织中,当EHD2过表达后会促进Bcl2,而抑制BAX的表达,阻碍细胞凋亡,促进肿瘤的发生发展<sup>[12]</sup>。与在其他肿瘤中表达有所差异,EHD2的表达水平较正常组织高明显升高,降低EHD2的表达促进细胞凋亡而阻碍肾透明细胞癌的进展。但是研究中仅使用40例病例,因此认为样还需来进一步验证其实验结果<sup>[12]</sup>。还有研究<sup>[10]</sup>发现用顺铂处理转染siEHD2的食管鳞癌细胞,结果发现细胞对顺铂引起的凋亡产生抵抗。目前EHD2介导的细胞凋亡的具体机制尚不完全明确,还需进一步的研究。

### 3.5 EHD2与相关基因的调控

骨肉瘤是一种常见的影响骨骼生长的原发性恶性肿瘤,多发生于25岁以下的患者<sup>[46]</sup>。虽然先进的

治疗方法显著提高了患者的保肢率和长期生存率,但是复发和转移风险仍旧很高<sup>[47]</sup>。有研究<sup>[13]</sup>鉴定出EHD2是与肿瘤相关的非编码RNAMiR-197-3p的下游靶基因,新型的lncRNA TUSC8在骨肉瘤组织和细胞系中表达明显下降,增强TUSC8的表达会抑制细胞的增殖、迁移和侵袭,从而促进细胞的凋亡。TUSC8和MiR-197-3p相互作用靶向EHD2的表达,从而抑制骨肉瘤的进展。该研究是在体外细胞实验完成的,在未来还需进一步在体内实验验证这一研究结果。在乳腺癌中,EHD2是与癌细胞增殖相关的RCN1/PIGX/RCN2复合物的一个靶基因,研究<sup>[48]</sup>发现该复合物能够下调EHD2的表达,并与EMT的重要标志E-cadherin的表达水平呈正相关。在结肠癌中,转录因子上皮细胞特异性Ets蛋白3(epithelium-specific Ets protein 3, ESE-3)通过下调EHD2和转导INPP4B促进细胞增殖<sup>[49]</sup>。

## 4 EHD2在肿瘤防治中的意义

在食管鳞癌中,EHD2的表达和患者病理分级呈负相关,与肿瘤淋巴结转移密切相关,EHD2表达越低,淋巴结转移能力越强,提示EHD2低表达是食管鳞癌高恶性度的标志物<sup>[10]</sup>;在乳腺癌中,检测到EHD2的表达明显减少,其表达水平和患者病理分级呈负相关,与总体生存率降低密切相关,是预后不良的标志物<sup>[9]</sup>;在恶性浆液性卵巢癌中,EHD2呈低表达<sup>[34]</sup>,并可能是神经胶质瘤缺失染色体1.6Mb19区一个可能的抑癌基因<sup>[50]</sup>;在结肠癌组织中,EHD2表达下调提示患者预后不佳<sup>[51]</sup>;但是,在TCGA数据库中,EHD2 mRNA的表达与更具侵袭性的变异、甲状腺外延、pT与pN1分期晚期、高风险复发呈正相关<sup>[54]</sup>;在甲状腺乳头状癌浸润前出现的细胞极性丧失而出现的EMT现象被认为和EHD2的表达升高密切相关<sup>[52-53]</sup>;在肾透明细胞癌中,抑制EHD2会阻遏细胞增殖、侵袭和迁移,促进细胞凋亡,被认为有可能成为临床治疗的靶点<sup>[12]</sup>。综上,EHD2的表达情况在不同肿瘤中虽不尽相同,但有望成为诊断及预测预后的一种指标,对肿瘤患者的临床治疗及预后评估具有重要意义。

## 5 结 语

随着对EHD2研究的深入,其在生物体发育及恶性肿瘤发生发展中作用机制不断明了。一方面,EHD2在不同种类肿瘤中表达不同,参与调控肿瘤的生长、转移、侵袭。另一方面,EHD2与肿瘤的临床分期分级和预后密切相关,在肿瘤的诊断和预测评估中扮演重要角色。因此,探索并阐明EHD2的作用机制,不仅有助于寻找新的肿瘤生物学特征的标志物,

也可提高肿瘤的早期诊断、联合治疗、预后评估和减少复发提供思路。但 EHD2 在肿瘤中的机制缺乏多中心大样本的研究数据, 尚需进一步研究阐明 EHD2 的上下游基因及其作用通路, 为肿瘤的靶向治疗提供更有价值的依据。

## [参 考 文 献]

- [1] BHATTACHARYYA S, PUCADYIL T J. Cellular functions and intrinsic attributes of the ATP-binding Eps15 homology domain-containing proteins[J]. *Protein Sci*, 2020, 29(6): 1321-1330. DOI: 10.1002/pro.3860.
- [2] KOVERMANN M, WEININGER U, LÖW C. Completing the family of human Eps15 homology domains: solution structure of the internal Eps15 homology domain of  $\gamma$ -synergins [J]. *Protein Sci*, 2022, 31(4): 811-821. DOI:10.1002/pro.4269.
- [3] JONES T, NASLAVSKY N, CAPLAN S. Differential requirements for the Eps15 homology Domain Proteins EHD4 and EHD2 in the regulation of mammalian ciliogenesis [J]. *Traffic*, 2022, 23(7):360-373. DOI:10.1111/tra.12845.
- [4] STOEBER M, STOECK I K, HÄNNI C, *et al.* Oligomers of the ATPase EHD2 confine caveolae to the plasma membrane through association with actin[J]. *EMBO J*, 2012, 31(10): 2350-2364. DOI: 10.1038/emboj.2012.98.
- [5] LENTINI A, ABBRUZZESE A, PROVENZANO B, *et al.* Transglutaminases: key regulators of cancer metastasis[J]. *Amino Acids*, 2013, 44(1): 25-32. DOI:10.1007/s00726-012-1229-7.
- [6] CHUNG C-L, TAI S-B, HU T-H, *et al.* Roles of myosin-mediated membrane trafficking in TGF- $\beta$  signaling[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(16): 3913. DOI:10.3390/ijms20163913.
- [7] SIMONE L C, NASLAVSKY N, CAPLAN S. Scratching the surface: Actin and other roles for the CT terminal Eps15 homology domain protein, EHD2[J]. *Histol Histopathol*, 2014, 29(3): 285-292. DOI:10.14670/hh-29.285.
- [8] YANG X, REN H, YAO L, *et al.* Role of EHD2 in migration and invasion of human breast cancer cells[J]. *Tumor Biol*, 2015, 36(5): 3717-3726. DOI:10.1007/s13277-014-3011-9.
- [9] LIU J, NI W, QU L, *et al.* Decreased expression of EHD2 promotes tumor metastasis and indicates poor prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(9): 2554-2567. DOI: 10.1007/s10620-016-4202-6.
- [10] LI M, YANG X, ZHANG J, *et al.* Effects of EHD2 interference on migration of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Med Oncol*, 2013, 30(1): 396. DOI:10.1007/s12032-012-0396-4.
- [11] KIM Y, KIM M H, JEON S, *et al.* Prognostic implication of histological features associated with EHD2 expression in papillary thyroid carcinoma[J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0174737[2022-03-30]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0174737>. DOI:10.1371/journal.pone.0174737.
- [12] LIU C, LIU S, WANG L, *et al.* Effect of EH domain containing protein 2 on the biological behavior of clear cell renal cell carcinoma[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2019, 38(8): 927-937. DOI: 10.1177/0960327119842241.
- [13] FAN H, LIU T, TIAN H, *et al.* TUSC8 inhibits the development of osteosarcoma by sponging miR-197-3p and targeting EHD2[J]. *Int J Mol Med*, 2020, 46(4): 1311-1320. DOI:10.3892/ijmm.2020.4684.
- [14] NASLAVSKY N, RAHAJENG J, SHARMA M, *et al.* Interactions between EHD proteins and Rab11-FIP2: a role for EHD3 in early endosomal transport[J]. *Mol Biol Cell*, 2006, 17(1): 163-177. DOI: 10.1091/mbc.e05-05-0466.
- [15] MATTHAEUS C, LAHMANN I, KUNZ S, *et al.* EHD2-mediated restriction of caveolar dynamics regulates cellular fatty acid uptake[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(13): 7471-7481. DOI:10.1073/pnas.1918415117.
- [16] DAUMKE O, LUNDMARK R, VALLIS Y, *et al.* Architectural and mechanistic insights into an EHD ATPase involved in membrane remodelling[J]. *Nature*, 2007, 449(7164): 923-927. DOI: 10.1038/nature06173.
- [17] MOREN B, SHAH C, HOWES M T, *et al.* EHD2 regulates caveolar dynamics via ATP-driven targeting and oligomerization[J]. *Mol Biol Cell*, 2012, 23(7): 1316-1329. DOI:10.1091/mbc.E11-09-0787.
- [18] PEKAR O, BENJAMIN S, WEIDBERG H, *et al.* EHD2 shuttles to the nucleus and represses transcription[J]. *Biochem J*, 2012, 444(3): 383-394. DOI:10.1042/BJ20111268.
- [19] MARTINS-MARQUES T, CATARINO S, GONÇALVES A, *et al.* EHD1 modulates Cx43 gap junction remodeling associated with cardiac diseases[J]. *Circ Res*, 2020, 126(10): e97-e113. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.119.316502.
- [20] MATE S E, VAN DER MEULEN J H, ARYA P, *et al.* Eps homology domain endosomal transport proteins differentially localize to the neuromuscular junction[J]. *Skelet Muscle*, 2012, 2(1): 19. DOI:10.1186/2044-5040-2-19.
- [21] GUILHERME A, SORIANO N A, BOSE S, *et al.* EHD2 and the novel EH domain binding protein EHBPI couple endocytosis to the actin cytoskeleton[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(11): 10593-10605. DOI:10.1074/jbc.m307702200.
- [22] BAREFIELD D Y, SELL J J, TAHTAH I, *et al.* Loss of dysferlin or myoferlin results in differential defects in excitation-contraction coupling in mouse skeletal muscle[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):15865. DOI:10.1038/s41598-021-95378-9.
- [23] POSEY A D, PYTEL P, GARDIKIOTES K, *et al.* Endocytic recycling proteins EHD1 and EHD2 interact with fer-1-like-5 (Fer1L5) and mediate myoblast fusion[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(9): 7379-7388. DOI:10.1074/jbc.M110.157222.
- [24] MARG A, SCHOEWEL V, TIMMEL T, *et al.* Sarcolemmal repair is a slow process and includes EHD2[J]. *Traffic*, 2012, 13(9): 1286-1294. DOI:10.1111/j.1600-0854.2012.01386.x.
- [25] OHI M D, KENWORTHY A K. Emerging insights into the molecular architecture of caveolin-1[J/OL]. *J Membr Biol*, 2022. [2022-08-16]. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00232-022-00259-5>. DOI:10.1007/s00232-022-00259-5.
- [26] NISHIMURA T, SUETSUGU S. Super-resolution analysis of PACSIN2 and EHD2 at caveolae[J/OL]. *PLoS one*, 2022, 17(7): e0271003[2022-07-14]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0271003>. DOI:10.1371/journal.pone.0271003.
- [27] MATTHAEUS C, TARASKA J W. Energy and dynamics of caveolae trafficking[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 8: 614472. [2022-07-14]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2020.614472/full>. DOI:10.3389/fcell.2020.614472.
- [28] HANSEN C G, HOWARD G, NICHOLS B J. Pacsin 2 is recruited

- to caveolae and functions in caveolar biogenesis[J]. *J Cell Sci*, 2011, 124(Pt 16): 2777-2785. DOI:10.1242/jcs.084319.
- [29] BRASAEMLE D L, DOLIOS G, SHAPIRO L, *et al.* Proteomic analysis of proteins associated with lipid droplets of basal and lipolytically stimulated 3T3-L1 adipocytes[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(45): 46835-46842. DOI:10.1074/jbc.M409340200.
- [30] GEORGE M, YING G, RAINEY M A, *et al.* Shared as well as distinct roles of EHD proteins revealed by biochemical and functional comparisons in mammalian cells and *C. elegans*[J/OL]. *BMC Cell Biol*, 2007, 8: 3[2007-01-18]. <https://bmcmolcellbiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2121-8-3>. DOI:10.1186/1471-2121-8-3.
- [31] BENJAMIN S, WEIDBERG H, RAPAPORT D, *et al.* EHD2 mediates trafficking from the plasma membrane by modulating Rac1 activity[J]. *Biochem J*, 2011, 439(3): 433-442. DOI:10.1042/BJ20111010.
- [32] PANCHAL N K, PRINCE S E. The NEK family of serine/threonine kinases as a biomarker for cancer[J/OL]. *Clin Exp Med*, 2022. [2022-01-17]. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10238-021-00782-0>. DOI:10.1007/s10238-021-00782-0.
- [33] MILLER S L, ANTICO G, RAGHUNATH P N, *et al.* Nek3 kinase regulates prolactin-mediated cytoskeletal reorganization and motility of breast cancer cells[J]. *Oncogene*, 2007, 26(32): 4668-4678. DOI:10.1038/sj.onc.1210264.
- [34] BIGNOTTI E, TASSI R A, CALZA S, *et al.* Differential gene expression profiles between tumor biopsies and short-term primary cultures of ovarian serous carcinomas: identification of novel molecular biomarkers for early diagnosis and therapy[J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 103(2): 405-416. DOI:10.1016/j.ygyno.2006.03.056.
- [35] SHI Y, LIU X, SUN Y, *et al.* Decreased expression and prognostic role of EHD2 in human breast carcinoma: correlation with E-cadherin[J]. *J Mol Histol*, 2015, 46(2): 221-231. DOI:10.1007/s10735-015-9614-7.
- [36] YADAV A, KUMAR B, LANG J C, *et al.* A muscle-specific protein 'myoferlin' modulates IL-6/STAT3 signaling by chaperoning activated STAT3 to nucleus[J]. *Oncogene*, 2017, 36(46): 6374-6382. DOI:10.1038/onc.2017.245.
- [37] RECOUVREUX M V, COMMISSO C. Macropinocytosis: a metabolic adaptation to nutrient stress in cancer[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2017, 8: 261. DOI: 10.3389/fendo.2017.00261.
- [38] ZHANG M S, CUI J D, LEE D, *et al.* Hypoxia-induced macropinocytosis represents a metabolic route for liver cancer[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 954. DOI:10.1038/s41467-022-28618-9.
- [39] ZHOU Q, JIN P, LIU J, *et al.* HER2 overexpression triggers the IL-8 to promote arsenic-induced EMT and stem cell-like phenotypes in human bladder epithelial cells[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 208: 111693. DOI:10.1016/j.ecoenv.2020.111693.
- [40] CHANG X T, WU H, LI H L, *et al.* PADI4 promotes epithelial-mesenchymal transition (EMT) in gastric cancer via the upregulation of interleukin 8[J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1): 25. DOI:10.1186/s12876-022-02097-0.
- [41] SUN Y, AI J Z, JIN X, *et al.* IL-8 protects prostate cancer cells from GSK-3 $\beta$ -induced oxidative stress by activating the mTOR signaling pathway[J]. *Prostate*, 2019, 79(10): 1180-1190. DOI:10.1002/pros.23836.
- [42] MISHRA A, SUMAN K H, NAIR N, *et al.* An updated review on the role of the CXCL8-CXCR1/2 axis in the progression and metastasis of breast cancer[J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48(9): 6551-6561. DOI:10.1007/s11033-021-06648-8.
- [43] SHEN W-W, BIÈCHE I, FUHRMANN L, *et al.* EHD2 is a predictive biomarker of chemotherapy efficacy in triple negative breast carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 7998. DOI: 10.1038/s41598-020-65054-5.
- [44] CHUANG H H, ZHEN Y Y, TSAI Y C, *et al.* FAK in Cancer: From Mechanisms to Therapeutic Strategies[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1726. DOI: 10.3390/ijms23031726.
- [45] DOFARA S G, CHANG S L, DIORIO C. Gene polymorphisms and circulating levels of MMP-2 and MMP-9: a review of their role in breast cancer risk[J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(7): 3619-3631. DOI: 10.21873/anticancer.14351.
- [46] MOUKENGUE B, LALLIER M, MARCHANDET L, *et al.* Origin and Therapies of Osteosarcoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(14): 3503. DOI:10.3390/cancers14143503.
- [47] FRIED S, SUHRAWARDY A, REHMAN R, *et al.* Metastatic osteosarcoma involving the skin: a systematic review of patient demographics, clinical characteristics, and treatment outcomes [J/OL]. *J Am Acad Dermatol*, 2022:S0190-9622(22)01007-6[2022-06-16]. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.06.017>. DOI: 10.1016/j.jaad.2022.06.017.
- [48] NAKAKIDO M, TAMURA K, CHUNG S, *et al.* Phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis, class X containing complex promotes cancer cell proliferation through suppression of EHD2 and ZIC1, putative tumor suppressors[J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(3): 868-876. DOI: 10.3892/ijo.2016.3607.
- [49] LI J, YANG J, HUA L, *et al.* ESE-3 contributes to colon cancer progression by downregulating EHD2 and transactivating INPP4B [J]. *Am J Cancer Res*, 2021, 11(1): 92-107.
- [50] SMITH J S, TACHIBANA I, POHL U, *et al.* A transcript map of the chromosome 19q-arm glioma tumor suppressor region[J]. *Genomics*, 2000, 64(1): 44-50. DOI:10.1006/geno.1999.6101.
- [51] GUAN C, LU C, XIAO M, *et al.* EHD2 overexpression suppresses the proliferation, migration, and invasion in human colon cancer[J]. *Cancer Investigation*, 2021, 39(4): 297-309. DOI: 10.1080/07357907.2020.1870125.
- [52] Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma[J]. *Cell*, 2014, 159(3): 676-690. DOI:10.1016/j.cell.2014.09.050.
- [53] LIU Z, KAKUDO K, BAI Y, *et al.* Loss of cellular polarity/cohesiveness in the invasive front of papillary thyroid carcinoma, a novel predictor for lymph node metastasis; possible morphological indicator of epithelial mesenchymal transition[J]. *J Clin Pathol*, 2011, 64(4): 325-329. DOI:10.1136/jcp.2010.083956.
- [54] BAI Y, KAKUDO K, NAKAMURA M, *et al.* Loss of cellular polarity/cohesiveness in the invasive front of papillary thyroid carcinoma and periostin expression[J]. *Cancer Lett*, 2009, 281(2): 188-195. DOI:10.1016/j.canlet.2009.02.043.

[收稿日期] 2022-05-12

[修回日期] 2022-07-15

[本文编辑] 郁晓路,沈志超