

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2024.10.011

· 综述 ·

CDH3在恶性肿瘤中的作用及其机制和临床应用的研究进展

Research progress on the role, mechanism and clinical application of CDH3 in malignant tumors

葛晓玮 综述;马良,韩晶 审阅(河北医科大学第四医院 肿瘤内科,河北 石家庄 050011)

[摘要] 钙黏素3(CDH3)是经典钙黏素家族中的一员,在特异性细胞黏附和复杂的细胞信号转导方面起重要作用。CDH3在恶性肿瘤中的作用明显依赖于癌细胞种类,其既可以作为原癌因子,促进肿瘤细胞增殖和侵袭,也可以作为肿瘤抑制因子,抑制肿瘤细胞的侵袭性。这些特征表明,CDH3可作为特异性恶性肿瘤风险评估和监测预后的新的分子生物学标志物。目前,针对CDH3的单克隆抗体及放射免疫疗法已在动物模型中取得了初步疗效,其中一些已在开展临床试验,本文综述了近年来CDH3在恶性肿瘤中作用及机制、临床应用的研究进展。

[关键词] 钙黏素3(CDH3);胎盘钙黏素(P-cad);肿瘤;侵袭

[中图分类号] R730.2; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024) 10-1017-05

钙黏素3(cadherin 3, CDH3)是编码经典钙黏素家族成员的基因之一,经典钙黏素是钙离子依赖性细胞间黏附蛋白,其遗传学改变经常导致正常组织结构紊乱、细胞去分化、肿瘤侵袭性增加。在不同的肿瘤细胞中,CDH3的表达表现出双面性,既可以促进肿瘤生长和转移,也可以抑制肿瘤发展。本文就CDH3的结构、在恶性肿瘤中的表达及与临床病理特征的关系、对肿瘤细胞生物学行为的作用及其机制,以及临床应用的研究进展进行综述,旨在探讨CDH3作为恶性肿瘤诊断、预后和监测肿瘤进展和复发的潜力。

1 CDH3的结构和在调控细胞分化发育中的作用

1.1 CDH3的结构

CDH3的结构与CDH1具有高度的相似性。CDH1是一种抑癌基因,除少数上皮(如近端小管)外,几乎在所有上皮组织中均有表达。CDH3与CDH1共定位于染色体16q22.1,在其上游32 kb处,这种串联排列在进化过程中高度稳定,表明这两个基因的相邻结构可能对基因的调控非常重要。CDH3启动子包含一个CAAT框、两个AP2结合模体及假定的Sp1结合位点的GC框,其转录起始位点位于DNA前链68、678、739 bp处,而翻译起始位点位于转录起始位点下游553 bp处^[1]。此外,CDH3启动子的甲基化可使上皮细胞中胎盘钙黏素(P-cadherin, P-cad)的表达降低^[2]。

CDH3编码的P-cad是一种分子量为118 kDa的单程穿膜糖蛋白,最初发现在胎盘的胚胎区和母体区表达,在胚胎组织与母体组织结合过程中发挥重要作用。与其他钙黏素的结构与功能相似,P-cad是一类钙离子依赖性细胞-细胞黏附分子,包括3个不

同的结构域(胞外结构域、穿膜结构域和胞内结构域),通过嗜亲同性相互作用介导细胞内黏附^[3]。

1.2 CDH3在调控细胞分化发育的作用

P-cad在促进人类头发生长、介导毛囊色素沉着、维持乳腺正常分化和胎盘正常功能中发挥着重要作用。在毛发形态发生过程中,P-cad是最内层毛母质细胞中唯一表达的钙黏蛋白^[4],据此推测P-cad参与维持正常的上皮细胞功能和促进毛囊生长。在毛囊退行期转化过程中P-cad表达减弱,表明该蛋白在毛囊周期的生长期-退行期转化过程中发挥着作用^[5]。此外,CDH3/P-cad种系突变可导致毛少症伴幼年黄斑营养不良和外胚层发育不良、外指畸形和黄斑营养不良相关的发育缺失^[6]。

P-cad的表达对于维持正常的乳腺上皮结构亦至关重要。CHANSON等^[7]发现,利用抗P-cad抗体,使两层正常分选过程中乳腺肌上皮细胞的迁移受到了损害,CDH3缺失的小鼠虽然可以存活和生育,但在未哺乳状态下表现出乳腺的过早分化并伴有广泛的肺泡分化。与乳腺组织不同的是,P-cad在胎盘中明显缺失,仅可以在具有高增殖潜力的层状上皮或假层状上皮的基底层或下层检测到,表明P-cad可能与细胞的增殖活性相关,其介导的细胞连接可能对于表皮基底细胞发挥正常生理功能至关重要。

2 CDH3在肿瘤中的表达及其与临床病理特征的关系

除导致细胞分化异常相关疾病外,CDH3的异常

[基金项目] 河北省医学科学研究课题-青年科技课题(No. 20220153)

[作者简介] 葛晓玮(2000—),女,硕士生,主要从事肿瘤内科学相关研究。E-mail: 544526664@qq.com

[通信作者] 韩晶, E-mail: hanjingt@hebm.edu.cn

也与肿瘤发生密切相关。CDH3 缺失的小鼠, 癌前病变风险增加。尽管对 CDH3 的研究已经开展 30 余年, 但关于 CDH3 的致癌作用仍然是一个争论的对象。因为 CDH3 在恶性肿瘤中具有双向作用, 既可以作为抑癌基因也可以作为原癌基因, 其在恶性肿瘤中的作用取决于肿瘤微环境, 以及 P-cad 在细胞膜或细胞质中的不同功能。

2.1 CDH3 在恶性肿瘤中的表达

CDH3 在多种上皮恶性肿瘤(如乳腺癌^[1,8-9]、胃癌^[10-11]、宫颈癌^[12]、卵巢癌^[13]、膀胱癌^[14-15]、胆管癌^[16-17]、胰腺癌^[18]、肺癌^[19]、甲状腺癌^[20])和间充质肿瘤(横纹肌肉瘤^[21])等肿瘤组织中表达上调, 具有促进癌细胞侵袭和转移的作用。与上述肿瘤相反, 在口腔鳞状细胞癌^[22]、肺癌^[19]和肝癌^[23]等肿瘤组织中, CDH3 具有抑瘤作用。值得一提的是, 对于 CDH3 在结直肠癌中所发挥的作用仍存在不同的观点。有研究^[24]表明, CDH3 作为一种抗侵袭、抗迁移分子, 与较高的肿瘤分级显著相关, 患者预后良好。另一些研究^[25]表明, 结肠癌细胞中 P-cad 通过下调上皮钙黏素(E-cadherin, E-cad)的表达, 同时上调 β -连环素(β -catenin)及其下游靶分子包括凋亡抑制因子存活蛋白(survivin)和原癌基因 c-Myc 的表达, 促进结肠癌细胞的增殖、迁移和肝转移。这种矛盾的结果可能源自尚未发现的机制在影响着 CDH3 的作用, 有待于进一步探索。

2.2 CDH3 与恶性肿瘤患者临床病理特征及预后的关系

在肾透明细胞癌^[26]、宫颈鳞癌^[27]、胃癌^[11]等恶性肿瘤组织中表现为高 P-cad 表达及低 E-cad 表达, 导致异常的细胞间黏附连接, 介导恶性肿瘤的进展。在甲状腺乳头状癌^[20]、胆管腺癌^[14]、肾透明细胞癌^[26]和膀胱癌^[15]、胃癌^[10]、结直肠癌^[28]和胶质母细胞瘤^[29]等肿瘤组织中过表达的 P-cad 与更晚的 TNM 分期或较差的组织学分级呈正相关, 可作为生物标志物^[20]。在甲状腺乳头状癌中, P-cad 的表达与 BRAF V600E 及 CDH6 之间展现出显著的正向协同作用。在口腔鳞癌^[30]、膀胱癌^[15]中, P-cad 在细胞膜表达较高的患者预后优于在细胞质表达较高的患者。

相比于其他肿瘤, P-cad 在乳腺癌中的研究更为广泛。其过表达是乳腺癌患者不良预后因素之一, 具体来说, P-cad 与患者较差的生存期、表皮生长因子受体信号通路、p53 表达、细胞增殖、更差的组织学分级、肿瘤侵袭能力等预示不良预后的生物学参数正相关, 与凋亡抑制因子 Bcl-2、雌激素受体(ER)表达呈负相关^[31]。乳腺癌易感基因 1(breast cancer susceptibility gene 1, BRCA1)是 CDH3 的转录抑制因子, P-cad 在 BRCA1 缺失型乳腺癌中过表达^[32]。P-cad

的膜质表达对乳腺癌分子亚型具有高度提示性, 其膜表达对 HER2 阳性乳腺癌具有高度特异性, 其细胞质表达提示三阴性乳腺癌^[1]。

3 CDH3 对肿瘤细胞生物学行为的作用及其调控机制

3.1 CDH3 基因结构改变在恶性肿瘤中的作用

DNA 甲基化是一种与基因表达相关的表观遗传机制^[33]。CDH1、T-钙黏素/H-钙黏素(CDH13)等基因甲基化常导致肿瘤的侵袭、复发及预后不良; 而 CDH3 的去甲基化在多种肿瘤如食管癌^[34]、乳腺癌^[35]、肾细胞癌^[2]、结直肠癌^[36]、胃癌^[13]中导致肿瘤细胞的增殖与侵袭能力增强。在晚期结直肠癌^[36]中, CDH3 的异常去甲基化与更晚期的 Duke 分期显著相关; 此外, 随着肿瘤体积的增加, 肿瘤细胞的去甲基化更频繁。例如, 长链非编码 RNA(lncRNA)ADAMTS9-AS2 诱导 CDH3 启动子的甲基化, 降低了 CDH3 的表达, 抑制食管癌细胞的增殖、侵袭和迁移^[34], 这一调控需要 DNA 甲基转移酶的参与。据此推测, 应用甲基转移酶抑制剂可阻滞 CDH3 启动子甲基化。PARK 等^[13]发现, 应用甲基转移酶抑制剂后人胃癌细胞中 CDH3 启动子甲基化阻滞转录, 导致 P-cad 表达缺失, 且抑制 P-cad 可以下调血管生成受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)表达而减少肿瘤细胞的迁移并阻断肿瘤进展。

3.2 CDH3 在调控肿瘤细胞上皮间质转化(EMT)进程中的作用

EMT 是指上皮细胞失去极性, 转变为可运动的间充质细胞形态的过程, 在这一转化中, 细胞形态、黏附和迁移能力发生改变, 最终导致肿瘤细胞侵袭性增加。EMT 的重要特征之一是上皮标志物的缺失, 尤以 E-cad 的减少为著。在膀胱癌^[15]、胃癌^[37]、胰腺癌^[37]、结直肠癌^[38]、子宫内膜癌^[15]和乳腺癌^[15]等肿瘤中, E-cad 表达减少同时伴有 P-cad 表达增加。CDH3 的高表达会破坏上皮细胞的黏附, 促进间质和祖细胞样表型的发展, 最终导致肿瘤的发生。与上述恶性肿瘤不同, 在肝内胆管癌中, CDH3 的下调虽然显著减少细胞迁移和侵袭, 但未改变 EMT 的几种特征性标志物的表达, 表明 CDH3 在胆管细胞癌中独立于 EMT 调节癌细胞迁移^[17]。

3.3 CDH3 在集体细胞迁移(collective cell migration, CCM)诱导肿瘤细胞转移中的作用

CCM 是组织正常发育与修复和肿瘤转移的关键, P-cad 是 CCM 的主要驱动因素, 参与间充质细胞和上皮细胞的 CCM。间充质细胞模型证明诱导 CCM 是 P-cad 特异性的功能, 因为 E-cad 不能成功诱导 CCM。在上皮细胞中敲除 CDH3 同样会干扰 CCM

过程中的方向性和持续性^[39]。P-cad介导的CCM需要核心蛋白聚糖(decorin, DCN)的参与。DCN是一种分泌的蛋白聚糖,与I型胶原纤维结合,促进胶原纤维的形成,调节胶原纤维稳定性,敲除小鼠DCN基因可导致胶原纤维形态紊乱和皮肤脆弱^[40]。胶原纤维排列通过提供细胞迁移的轨迹,促进癌细胞的侵袭,具有提示不良预后的价值^[41]。CDH3能诱导DCN的表达,从而导致胶原纤维排列,激活 β -PIX/Cdc42轴的下游,促进细胞的定向集体迁移^[42]。

3.4 CDH3介导的信号转导是肿瘤发展的分子机制

经典的Wnt信号通路,也称为Wnt/ β -catenin信号通路,主要控制细胞增殖,在进化中高度保守。在肿瘤中,Wnt/ β -catenin信号通路调节免疫反应,影响肿瘤细胞的生物学行为,调节肿瘤微环境。突变的CDH3能够激活Wnt/ β -catenin信号转导通路,参与肿瘤细胞的增殖。HE等^[23]发现,激活LKF4/CDH3/GSK-3 β 信号通路可上调CDH3表达进而抑制人肝癌细胞增殖和迁移,敲低糖原合酶激酶3 β (GSK-3 β)的癌细胞的功能表型与CDH3下调相似,因此LKF4/CDH3/GSK-3 β 轴可被视为肝细胞癌药物靶点开发的新策略。在P-cad高表达的口腔鳞癌细胞中,激活的GSK-3 β 导致间充质标志物Snail磷酸化并向细胞质易位,从而诱导E-cad在恶性口腔角质形成细胞中的再表达,并将癌细胞从间充质表型恢复为上皮样表型^[43]。

此外,转录因子CCAAT/增强子结合蛋白 β (C/EBP β)的表达能够直接激活乳腺癌细胞中CDH3启动子及其转录,并与乳腺癌患者预后较差相关^[44]。在胰腺癌中,CDH3与p120连环蛋白相互作用并激活Rho家族GTP酶,从而影响胰腺癌细胞的增殖和迁移,CDH3抗体可抑制体外癌细胞的迁移^[18]。

4 CDH3的临床应用

4.1 CDH3介导靶向治疗

正常组织通常表达极低水平的CDH3,而CDH3在多种类型肿瘤中异常表达,因此靶向P-cad治疗肿瘤可能是一种很好的治疗方法。PCA062是一种靶向P-cad的抗体偶联药物(antibody conjugator drug, ADC)^[45],在乳腺癌、食管癌、头颈癌等高表达P-cad的临床相关模型中显示出疗效。PF-06671008是一种针对P-cad和CDH3的延长半衰期双亲和再靶向(dual affinity re-targeting, DART)双特异性分子^[46],在一系列肿瘤适应证的体外和荷瘤小鼠体内都能激发依赖于P-cad表达的强效细胞毒性T细胞活性,通过介导T细胞活化、浸润和杀伤来抑制肿瘤。BC3195是新一代靶向CDH3的ADC产品,在临床前研究中,

BC3195在多个肿瘤模型中的肿瘤生长抑制率大于100%。研究^[47]表明,BC3195不仅与P-cad具有较高亲和力,展现出良好内吞活性,还采用经临床验证的连接子和具有“旁观者效应”的有效载荷vcMMAE,极大地提高了临床开发的可靠性。目前,针对CDH3的多个I期临床研究正在进行中。

4.2 CDH3介导放射免疫治疗

放射免疫治疗是指在应用单克隆抗体基础上联合放射免疫治疗,向肿瘤细胞提供致死剂量辐射的同时显著减少对正常器官的辐射剂量的治疗方法。单克隆抗体与放射免疫治疗联合使用可以增强自身抗肿瘤作用。MAb-6是一种特异性结合CDH3/P-cad的小鼠单克隆抗体,通过结合⁹⁰Y达到裸鼠模型的治疗作用。单次静脉注射⁹⁰Y-MAb-6可显著抑制表达CDH3/P-cad的肿瘤小鼠的肿瘤生长,两次注射⁹⁰Y-MAb-6使小鼠肿瘤完全消退,且没有任何可检测到的毒性^[48]。因此,⁹⁰Y-MAb-6可能具备治疗表达CDH3/P-cad的肿瘤的潜力。⁹⁰Y-FF-21101是另一种针对人P-cad的人-小鼠嵌合单克隆抗体^[49],其显著抑制P-cad表达的肿瘤,基于此研究,一项研究性新药申请已提交给美国FDA进行I期临床试验^[50]。

5 结 语

综上,CDH3不仅作为一种经典钙黏素,介导细胞间黏附连接和细胞内的信号转导,而且参与正常乳腺、胚胎干细胞和毛囊干细胞的生物学过程。多项研究表明,CDH3基因和表达的异常改变可能成为乳腺癌、结直肠癌等多种恶性肿瘤诊断和预后的生物标志物,监测肿瘤的复发。然而,由于CDH3在恶性肿瘤中的作用取决于所研究的肿瘤模型和细胞环境,且在恶性肿瘤中的具体机制和相关通路研究尚有不足,此外,针对CDH3靶向和放射免疫治疗的药物在人体中的疗效也有待进一步研究。总之,亟需开展新的临床研究进一步探索CDH3在恶性肿瘤中的作用机制,从而为CDH3靶向治疗应用于临床带来可能。

[参 考 文 献]

- [1] QI R Z, LIN J Y, CHEN S T, *et al.* Breast cancer prognosis and P-cadherin expression: systematic review and study-level meta-analysis[J]. *BMJ Support Palliat Care*, 2022, 12(e6): e893-e905. DOI: 10.1136/bmjspcare-2020-002204.
- [2] FARAJ TABRIZI P, PETERS I, SCHIMANSKY I, *et al.* Alteration of cadherin 3 expression and DNA methylation in association with aggressive renal cell carcinoma[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(22): 16476[2024-05-19]. <https://doi.org/10.3390/ijms242216476>. DOI: 10.3390/ijms242216476.

- [3] STEVENS A J, HARRIS A R, GERDTS J, *et al.* Programming multicellular assembly with synthetic cell adhesion molecules [J/OL]. *Nature*, 2023, 614(7946): 144-152[2024-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9892004/>. DOI: 10.1038/s41586-022-05622-z.
- [4] AN S Y, KIM H S, KIM S Y, *et al.* Keratin-mediated hair growth and its underlying biological mechanism[J/OL]. *Commun Biol*, 2022, 5(1): 1270[2024-05-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36402892/>. DOI: 10.1038/s42003-022-04232-9.
- [5] CHOVIATIYA G, LI K N, LI J, *et al.* Alk1 acts in non-endothelial VE-cadherin⁺ perineurial cells to maintain nerve branching during hair homeostasis[J/OL]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 5623[2024-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10497554/>. DOI: 10.1038/s41467-023-40761-5.
- [6] AL ZUBI K, MWAFI N, ALRAWASHDEH H M, *et al.* The first reported case of CDH3-related hypotrichosis with juvenile macular dystrophy from Jordan: a case report[J]. *Ophthalmic Genet*, 2022, 43(3): 420-424. DOI: 10.1080/13816810.2022.2028298.
- [7] CHANSON L, BROWNFIELD D, GARBE J C, *et al.* Self-organization is a dynamic and lineage-intrinsic property of mammary epithelial cells[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(8): 3264-3269[2024-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3044373/>. DOI: 10.1073/pnas.1019556108.
- [8] CHRISTGEN M, KANDT L D, ANTONOPOULOS W, *et al.* Inter-observer agreement for the histological diagnosis of invasive lobular breast carcinoma[J/OL]. *J Pathol Clin Res*, 2022, 8(2): 191-205[2024-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8822373/>. DOI: 10.1002/cjp.2.253.
- [9] AZIZ D, PORTMAN N, FERNANDEZ K J, *et al.* Synergistic targeting of BRCA1 mutated breast cancers with PARP and CDK2 inhibition[J/OL]. *NPJ Breast Cancer*, 2021, 7(1): 111[2024-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8408175/>. DOI: 10.1038/s41523-021-00312-x.
- [10] DOBRIȚOIU M, STEPAN A E, MĂRGĂRITESCU C, *et al.* Immunoexpression of E-cadherin, P-cadherin and fibronectin in gastric carcinomas[J]. *Rev Roum De Morphol Embryol*, 2019, 60(2): 573-579.
- [11] SÃO JOSÉ C, PEREIRA C, FERREIRA M, *et al.* 3D chromatin architecture re-wiring at the CDH3/CDH1 loci contributes to E-cadherin to P-cadherin expression switch in gastric cancer[J/OL]. *Biology*, 2023, 12(6): 803[2024-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10295718/>. DOI: 10.3390/biology12060803.
- [12] GU J M, DING B. Cross-talk of pyroptosis-based subtypes, the development of a risk classifier and immune responses in cervical cancer[J/OL]. *J Gene Med*, 2024, 26(1): e3566[2024-05-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37469224/>. DOI: 10.1002/jgm.3566.
- [13] PARK J, PARK E, HAN S W, *et al.* Down-regulation of P-cadherin with PF-03732010 inhibits cell migration and tumor growth in gastric cancer[J]. *Invest New Drugs*, 2012, 30(4): 1404-1412. DOI: 10.1007/s10637-011-9710-9.
- [14] YI S G, YANG Z L, MIAO X Y, *et al.* N-cadherin and P-cadherin are biomarkers for invasion, metastasis, and poor prognosis of gallbladder carcinomas[J]. *Pathol Res Pract*, 2014, 210(6): 363-368. DOI: 10.1016/j.prp.2014.01.014.
- [15] BRYAN R T, ATHERFOLD P A, YEO Y, *et al.* Cadherin switching dictates the biology of transitional cell carcinoma of the bladder: *ex vivo* and *in vitro* studies[J]. *J Pathol*, 2008, 215(2): 184-194. DOI: 10.1002/path.2346.
- [16] RIENER M O, VOGETSEDER A, PESTALOZZI B C, *et al.* Cell adhesion molecules P-cadherin and CD24 are markers for carcinoma and dysplasia in the biliary tract[J]. *Hum Pathol*, 2010, 41(11): 1558-1565. DOI: 10.1016/j.humpath.2009.12.016.
- [17] BAEK S, LEE Y W, YOON S, *et al.* CDH3/P-cadherin regulates migration of HuCCT1 cholangiocarcinoma cells[J/OL]. *Anat Cell Biol*, 2010, 43(2): 110-117[2024-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2998785/>. DOI: 10.5115/acb.2010.43.2.110.
- [18] TANIUCHI K, NAKAGAWA H, HOSOKAWA M, *et al.* Overexpressed P-cadherin/CDH3 promotes motility of pancreatic cancer cells by interacting with p120ctn and activating rho-family GTPases[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(8): 3092-3099. DOI: 10.1158/0008.5472.CAN-04-3646.
- [19] MA W R, HU J H. Downregulated CDH3 is correlated with a better prognosis for LUAD and decreases proliferation and migration of lung cancer cells[J/OL]. *Genes Genomics*, 2024, 46(6): 713-731[2024-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/7523515/>. DOI: 10.1007/s13258-023-01476-5.
- [20] ZHAO L, JIANG R, XU M, *et al.* Concomitant high expression of BRAFV600E, P-cadherin and cadherin 6 is associated with High TNM stage and lymph node metastasis in conventional papillary thyroid carcinoma[J]. *Clin Endocrinol*, 2016, 84(5): 748-755. DOI: 10.1111/cen.12878.
- [21] THUAULT S, HAYASHI S, LAGIRAND-CANTALOUBE J, *et al.* P-cadherin is a direct PAX3-FOXO1A target involved in alveolar rhabdomyosarcoma aggressiveness[J]. *Oncogene*, 2013, 32(15): 1876-1887. DOI: 10.1038/onc.2012.217.
- [22] KHAN W, HARAGANNAVAR V C, RAO R S, *et al.* P-Cadherin and WNT5A expression in assessment of lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma[J/OL]. *Clin Oral Investig*, 2022, 26(1): 259-273[2024-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/5074047/>. DOI: 10.1007/s00784-021-03996-4.
- [23] HE Z H, HE J, XIE K P. KLF4 transcription factor in tumorigenesis [J/OL]. *Cell Death Discov*, 2023, 9(1): 118[2024-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10082813/>. DOI: 10.1038/s41420-023-01416-y.
- [24] XU Y D, ZHAO J P, DAI X Y, *et al.* High expression of CDH3 predicts a good prognosis for colon adenocarcinoma patients[J/OL]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(1): 841-847[2024-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6591495/>. DOI: 10.3892/etm.2019.7638.
- [25] SUN L C, HU H, PENG L, *et al.* P-cadherin promotes liver metastasis and is associated with poor prognosis in colon cancer [J/OL]. *Am J Pathol*, 2011, 179(1): 380-390[2024-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3123784/>. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.03.046.
- [26] JANG N R, CHOI J H, GU M J. Aberrant expression of E-cadherin, N-cadherin, and P-cadherin in clear cell renal cell carcinoma: association with adverse clinicopathologic factors and poor prognosis[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2021, 29(3): 223-230. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000861.
- [27] LI B H, SHI H Y, WANG F F, *et al.* Expression of E-, P- and N-cadherin and its clinical significance in cervical squamous cell carcinoma and precancerous lesions[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0155910. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27223886/>. DOI:

- 10.1371/journal.pone.0155910.
- [28] VAN MARCK V, STOVE C, JACOBS K, *et al.* P-cadherin in adhesion and invasion: opposite roles in colon and bladder carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 2011, 128(5): 1031-1044. DOI: 10.1002/ijc.25427.
- [29] MARTINS E P, GONÇALVES C S, POJO M, *et al.* Cadherin-3 is a novel oncogenic biomarker with prognostic value in glioblastoma [J]. *Mol Oncol*, 2022, 16(14): 2611-2631. DOI: 10.1002/1878-0261.13162.
- [30] SEPPÄLÄ M, JAUHAINEN L, TERVO S, *et al.* The expression and prognostic relevance of CDH3 in tongue squamous cell carcinoma[J]. *APMIS*, 2021, 129(12): 717-728. DOI: 10.1111/apm.13176.
- [31] HUANG B, ZHANG X J, CAO Q Y, *et al.* Construction and validation of a prognostic risk model for breast cancer based on protein expression[J/OL]. *BMC Med Genomics*, 2022, 15(1): 148 [2024-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9252042/>. DOI: 10.1186/s12920-022-01299-5.
- [32] WARMOES M, LAM S W, VAN DER GROEP P, *et al.* Secretome proteomics reveals candidate non-invasive biomarkers of BRCA1 deficiency in breast cancer[J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 7(39): 63537-63548[2024-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5325383/>. DOI: 10.18632/oncotarget.11535.
- [33] 任绍欣, 任伟宏, 王钰娜. DNA甲基化与肿瘤免疫逃逸: 作用机制与治疗研究现状[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2024, 31(7): 715-721. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.07.011.
- [34] LIU D L, WU K, YANG Y, *et al.* Long noncoding RNA ADAMTS9-AS2 suppresses the progression of esophageal cancer by mediating CDH3 promoter methylation[J]. *Mol Carcinog*, 2020, 59(1): 32-44. DOI: 10.1002/mc.23126.
- [35] METAXAS G I, TSIAMBAS E, MARINOPOULOS S, *et al.* Epigenetic mechanisms in breast adenocarcinoma: novel DNA methylation patterns[J/OL]. *Cancer Diagn Progn*, 2022, 2(6): 603-608[2024-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9628153/>. DOI: 10.21873/cdp.10149.
- [36] HIBI K, GOTO T, MIZUKAMI H, *et al.* Demethylation of the CDH3 gene is frequently detected in advanced colorectal cancer[J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(6): 2215-2217.
- [37] WHELOCK M J, SHINTANI Y, MAEDA M, *et al.* Cadherin switching [J]. *J Cell Sci*, 2008, 121(Pt 6): 727-735. DOI: 10.1242/jcs.000455.
- [38] SHARMA G, MO J S, LAMICHHANE S, *et al.* MicroRNA 133A regulates cell proliferation, cell migration, and apoptosis in colorectal cancer by suppressing CDH3 expression[J/OL]. *J Cancer*, 2023, 14(6): 881-894[2024-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10158507/>. DOI: 10.7150/jca.82916.
- [39] SUTLIVE J, XIU H N, CHEN Y F, *et al.* Generation, transmission, and regulation of mechanical forces in embryonic morphogenesis[J/OL]. *Small*, 2022, 18(6): e2103466[2024-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8831476/>. DOI: 10.1002/smll.202103466.
- [40] DONG Y J, ZHONG J X, DONG L L. The role of decorin in autoimmune and inflammatory diseases[J/OL]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 1283383[2024-05-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36033387/>. DOI: 10.1155/2022/1283383.
- [41] XIN Z H, KAJITA M K, DEGUCHI K, *et al.* Time-series clustering of single-cell trajectories in collective cell migration[J/OL]. *Cancers*, 2022, 14(19): 4587[2024-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9559181/>. DOI: 10.3390/cancers14194587.
- [42] PLUTONI C, BAZELLIERES E, BORGNE-ROCHET M L, *et al.* P-cadherin promotes collective cell migration via a Cdc42-mediated increase in mechanical forces[J/OL]. *J Cell Biol*, 2016, 212(2): 199-217[2024-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4738379/>. DOI: 10.1083/jcb.201505105.
- [43] HE R, DU S Y, LEI T T, *et al.* Glycogen synthase kinase 3 β in tumorigenesis and oncotherapy (review)[J/OL]. *Oncol Rep*, 2020, 44(6): 2373-2385[2024-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7610307/>. DOI: 10.3892/or.2020.7817.
- [44] ALBERGARIA A, RIBEIRO A S, PINHO S, *et al.* ICI 182, 780 induces P-cadherin overexpression in breast cancer cells through chromatin remodelling at the promoter level: a role for C/EBP β in CDH3 gene activation[J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(13): 2554-2566. DOI: 10.1093/hmg/ddq134.
- [45] DUCA M, LIM D W, SUBBIAH V, *et al.* A first-in-human, phase I, multicenter, open-label, dose-escalation study of PCA062: an antibody-drug conjugate targeting P-cadherin, in patients with solid tumors[J]. *Mol Cancer Ther*, 2022, 21(4): 625-634. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-21-0652.
- [46] HARDING J J, GARRIDO-LAGUNA I, CHEN X Y, *et al.* A phase 1 dose-escalation study of PF-06671008, a bispecific T-cell-engaging therapy targeting P-cadherin in patients with advanced solid tumors[J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 845417[2024-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9047766/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.845417.
- [47] SHENG Q, D'ALESSIO J A, MENEZES D L, *et al.* PCA062, a P-cadherin targeting antibody-drug conjugate, displays potent antitumor activity against P-cadherin-expressing malignancies[J]. *Mol Cancer Ther*, 2021, 20(7): 1270-1282. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-20-0708.
- [48] YOSHIOKA H, YAMAMOTO S, HANAOKA H, *et al.* *In vivo* therapeutic effect of CDH3/P-cadherin-targeting radioimmunotherapy [J/OL]. *Cancer Immunol Immunother*, 2012, 61(8): 1211-1220[2024-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11029081/>. DOI: 10.1007/s00262-011-1186-0.
- [49] FUNASE Y, NAKAMURA E, KAJITA M, *et al.* Preclinical characterization of the radioimmunoconjugate ^{111}In or ^{90}Y -FF-21101 against a P-cadherin-expressing tumor in a mouse xenograft model and a nonhuman primate[J/OL]. *J Nucl Med*, 2021, 62(2): 232-239[2024-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8679590/>. DOI: 10.2967/jnumed.120.245837.
- [50] RAVIZZINI G, ERWIN W, PALATIS L D, *et al.* Dosimetry of a novel $^{111}\text{Indium}$ -labeled anti-P-cadherin monoclonal antibody (FF-21101) in non-human Primates[J/OL]. *Cancers*, 2023, 15(18): 4532 [2024-05-19]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10526467/>. DOI: 10.3390/cancers15184532.

[收稿日期] 2024-05-20

[修回日期] 2024-09-11

[本文编辑] 党瑞山