

CDH17在肿瘤中的作用研究进展

姜一帆^{1,2*}, 张月英^{1,2#}

¹山东第一医科大学基础医学院病理学与病理生理学研究室, 山东 济南

²山东第一医科大学第一附属医院基础医学研究所, 山东 济南

收稿日期: 2021年9月23日; 录用日期: 2021年10月8日; 发布日期: 2021年10月25日

摘要

肿瘤的发生发展是一个多因素、多步骤相互作用的过程, 其中细胞间的粘附及运动能力的失调是肿瘤发生发展的重要机制之一。CDH17是近年来发现的钙粘连蛋白家族中的新成员, 在多种肿瘤的侵袭及转移中发挥重要作用。本文就CDH17在多种常见肿瘤中的作用研究进展进行综述。

关键词

CDH17, 肿瘤

Relationship between CDH17 and Tumor Progression

Yifan Jiang^{1,2*}, Yueying Zhang^{1,2#}

¹Department of Pathology and Pathophysiology, School of Basic Medicine, Shandong First Medical University, Jinan Shandong

²Institute of Basic Medicine, First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Jinan Shandong

Received: Sep. 23rd, 2021; accepted: Oct. 8th, 2021; published: Oct. 25th, 2021

Abstract

The occurrence and development of tumor is a multi-factor and multi-step process, in which cell adhesion is one of the important mechanisms. Dysregulation of cadherin-mediated cell adhesion is thought to play a major role during tumor proliferation and cell invasion. CDH17 is a new member of the cadherin family discovered in recent years, and it plays an important role in tumor invasion and metastasis. In this review, we aim to explore the relationship between cadherin adhesion mo-

*第一作者。

#通讯作者。

lecule CDH17 and tumor progression.

Keywords

CDH17, Tumor

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

钙黏蛋白 17 (Cadherin-17, CDH17)是钙粘连蛋白家族中的新成员, 最早从鼠肝细胞 cDNA 文库中分析得到的, 由于在小鼠仅表达于肝脏和小肠, 故又命名为肝肠钙粘连蛋白(Liver-Intestine cadherin, LI-cadherin) [1]。近年来研究表明其在多种肿瘤侵袭转移中发挥重要作用。

2. CDH17 的结构和功能

人类 CDH17 基因定位于 8q22.1 染色体, 其编码蛋白隶属于 7D-钙粘连蛋白家族。CDH17 常表达于胚胎、成人肠上皮细胞以及部分胰腺导管上皮细胞, 但健康人群中肝细胞、食管上皮细胞及胃黏膜中几乎无明显表达[2]。其结构与经典钙粘连蛋白具有一定的同源性, 但 CDH17 又有其独特的结构: 1) CDH17 的胞外区由 7 个重复序列组成, 与非经典的钙粘连蛋白的 5 个相区别; 2) 在胞外的 EC1 细胞粘附识别区内, CDH17 包含的一段 AAL 序列取代经典钙粘连蛋白相应的 HAV 序列; 3) CDH17 的胞质尾区仅有 20 个氨基酸残基, 而经典的钙粘连蛋白的胞质尾区有 150~160 个氨基酸残基。研究表明, 钙粘连蛋白的结构异常和功能紊乱与肿瘤的侵袭转移密切相关[3]。由于 CDH17 具有短的胞质尾区结构域, CDH17 不能与连环蛋白网络或肌动蛋白细胞骨架产生相互作用[4]。因此 CDH17 被划分为经典钙黏蛋白的变异体[5]。

钙粘连蛋白是通过介导钙依赖性细胞间连接而发挥生物学作用, 经典钙粘连蛋白的配体是钙连环蛋白, 包括 α -链蛋白、 β -链蛋白、 γ -链蛋白以及 P120 蛋白等。钙粘连蛋白通过钙连环蛋白与细胞内骨架相互作用从而调控细胞间的粘附功能。CDH17 作为功能性 Ca^{2+} 依赖性细胞粘附分子发挥作用, 但是 CDH17 并不通过细胞内钙连环蛋白与细胞支架的肌动蛋白方式进行紧密连接作用, 而通过直接与细胞支架连进行其细胞黏附作用[6]。同时研究发现 CDH17 的表达是预测患者生存期的独立预后预测因素[7]。CDH17 的表达对淋巴结阴性胃癌患者预后产生影响, 这可能反映了该蛋白在维持极性和正常细胞间粘附中的作用[7]。但 CDH17 的生物学功能并未完全阐明, 需要进一步的大规模前瞻性研究。

3. CDH17 与恶性肿瘤的关系

CDH17 的表达水平及其作用已在多种肿瘤中进行了实验研究, 尤其在消化系统肿瘤中研究居多。

3.1. CDH17 在胃癌中的作用研究进展

胃癌是消化系统较常见的恶性肿瘤之一, 有着较高的发病率和病死率[8], 肿瘤细胞的侵袭和转移是患者预后不佳的主要原因之一。胃癌中一些黏附分子介导的细胞黏附力降低是发生的侵袭和转移的一个至关重要的因素。临床病例资料研究表明, 胃癌中存在 CDH17 异常剪接体, 尤其是伴有外显子 8 或外显子 9 缺失的 E-钙粘蛋白(CDH17)表达改变在胃癌中占主导地位[9]。CDH17 具有依赖 Ca^{2+} 的调节同型细

胞粘附的能力,且不依赖于细胞骨架的相互作用,这表明 CDH17 在肿瘤转移中起着重要作用[10]。CDH17 可作为胃肠道肿瘤的一种较特异和敏感的标记物,且 CDH17 可作为判断原发性胃肠道肿瘤的标记物提供相关诊断依据[11]。同时 CDH17 的高表达与胃癌不良的临床病理特征关系密切,比如与组织学分期,肿瘤浸润和 LN 转移呈正相关,因此 CDH17 高表达表达可能是预测胃癌进展和预后的重要指标[12] [13] [14]。细胞实验及动物实验表明,敲低 CDH17 可能导致 Wnt 信号通路的失活,从而抑制癌细胞的侵袭活性[15]。CDH17 可调节 Wnt/ β -连环蛋白信号通路从而影响下游效应因子,从而影响胃癌细胞增殖、侵袭及凋亡[16]。另在体外实验研究发现,CDH17 的抑制可导致体外降低胃癌细胞系 MKN28 的增殖并增加其凋亡,并显著降低其体内的致瘤性[14]。综上所述,在胃癌组织中 CDH17 呈异常表达,且与胃癌的发生、发展、浸润、转移及不良预后有关。

3.2. CDH17 在肝癌中的研究进展

肝脏恶性肿瘤中肝细胞癌是最常见的,也是全球癌症相关死亡的第三大常见原因[17]。CDH17 在胚胎发生期间可存在于胎儿肝脏和胃肠道中,但在健康成人肝脏和胃组织中该基因表达沉默[18]。但在在人类肝细胞癌细胞系中大约 80% 患者中可检测到 CDH17 的过表达[19]。Liu 等[15]人通过对 43 例肝癌的患者进行实验分析,明确了 CDH17 的过度表达与晚期肿瘤分期和肿瘤浸润密切相关。靶向 CDH17 可以使 Wnt 信号通路失活同时可激活肿瘤抑制基因,从而抑制肝细胞癌肿瘤生长[18]。CDH17 在肝细胞癌的致癌特性,若使用携带针对 CDH17 的短发夹 RNA (shRNA)的慢病毒干扰 CDH17 区实验性治疗荷瘤裸鼠,可抑制异种移植瘤的生长[15]。这充分证明了靶向抑制 CDH17 在临床治疗肝细胞癌中应用的可能性。Wang 等[20]使用针对 CDH17 抗原的单克隆抗体(Lic5)治疗肝细胞癌,结果表明降低 CDH17 的表达对肝细胞癌的治疗具有重要作用。采用靶向 CDH17 抗体可特异性抑制 CDH17,进而通过失活 Wnt/ β -catenin 通路从而抑制肿瘤的生长[20]。这就证实了 CDH17 通过靶向 Wnt/ β -catenin 途径可抑制肝细胞癌[15] [21]。综上所述,在肝癌中 CDH17 的表达发挥促肿瘤作用,可以作为一个治疗肝癌的靶点。

3.3. CDH17 在结直肠癌中的研究进展

Han 等[22]发现 CDH17 在结直肠癌中呈高表达状态,并下调 CDH17 基因的表达抑制结肠癌细胞的侵袭和转移过程。同时也有研究表明 CDH17 表达水平是影响结直肠癌患者生存期的重要预后预测因素,CDH17 具有一定的临床应用价值,比如作为用于疾病阶段分类以及评估结直肠癌的治疗结果的分子标记物[23]。

但也有研究表明,CDH17 的低表达与肿瘤的去分化,淋巴管浸润,淋巴结转移和晚期 pTNM 期有关,并认为是大肠癌的重要预后因素[24]。且 Mas 等[25]人通过不同细胞体系实验观察分析,发现 CDH17 低表达的原发性大肠癌可能具有较强的侵袭能力。综上所述,CDH17 在不同的研究队列和细胞体系中发挥着不同的功能,然而 CDH17 在结直肠癌中的表达特性及作用尚不明确,需要更多的实验论证。

3.4. CDH17 在胰腺癌中的研究进展

有研究表明,胰腺作为胃肠道的组成部分,且在肝脏和肠道的形态组织中发挥作用。CDH17 表达或功能的破坏也会导致胰腺肿瘤发展过程中肿瘤细胞细胞迁移能力增加和过度增殖[26]。高村正明[27]等在高分化胰腺癌中检测到 CDH17 的强表达,而在分化区域和低分化癌中没有检测到。但也有研究证明,CDH17 是维持体外胰腺癌细胞致瘤活性以及促进体内肿瘤生长所必需的[28]。Liu 等[29]人使用 siRNA, shRNA 以及 CRISPR 技术等实验方法,进行了 CDH17 的敲除,且建立相应的稳定细胞系。同时进行了功能丧失研究以全面研究破坏 CDH17 在调节胰腺癌发生发展中的潜在机制。最后从体外和体内实验获得

的结果表明, CDH17 作为一种促癌基因, 可通过调节细胞增殖和凋亡信号通路来促进胰腺癌发生发展。综上所述, CDH17 在胰腺中的表达和作用研究较少且结论不一致, 因此, 还需要进一步开展相关研究阐明其表达及作用。

3.5. CDH17 在膀胱癌中的研究进展

目前膀胱癌是第二大最常见的泌尿生殖系统恶性肿瘤, 全球死亡人数不断增加。在过去的二十年中, 人们对膀胱癌诊断, 治疗和监测的认知较差并严重影响生活质量[30]。膀胱癌预后差, Qiu 等[31]研究结果发现 CDH17 在 25 例原发性膀胱腺癌中有 23 例患者呈阳性表达, 并涉及膀胱的大肠腺癌约 92% 呈阳性。同时 CDH17 在膀胱原发性腺癌中普遍表达, 但在有腺分化的尿路上皮癌中呈阴性。基于实验发现, CDH17 可用作诊断原发性膀胱腺癌的相对特异性和敏感性较高的标志物, 将其与具有腺体分化的尿路上皮癌区分开来[31]。在目前研究进展中 CDH17 仅仅在原发性膀胱癌中有明显表达, 但在其他泌尿生殖系统中并没有发现其特性表达, 因此, 不能明确 CDH17 可作为膀胱癌的特异性诊断标志物, 还需进一步研究阐述说明。

4. 结语

CDH17 是近年来发现的钙粘连蛋白家族中的新成员, 其作用方式和功能与经典的钙粘蛋白并不相同。目前的研究结果表明 CDH17 在不同的肿瘤中表达和作用可能存在差异, CDH17 能否作为良好的诊断分子标志物和治疗靶点还需大量的实验进行验证。随着对 CDH17 研究的不断深入, 我们将更好得揭示 CDH17 调控肿瘤发生发展的分子机制, 并为 CDH17 作为治疗靶点奠定基础。

基金项目

国家自然科学基金项目(81403150); 山东省自然科学基金项目(ZR2020MH389, ZR2020QH208); 山东第一医科大学学术提升计划(2019QL007)。

参考文献

- [1] Berndorff, D., Gessner, R., Kreft, B., Schnoy, N., Lajous-Petter, A.M., Loch, N., Reutter, W., Hortsch, M. and Tauber, R. (1994) Liver-Intestine Cadherin: Molecular Cloning and Characterization of a Novel Ca^{2+} -Dependent Cell Adhesion Molecule Expressed in Liver and Intestine. *Journal of Cell Biology*, **125**, 1353-1369. <https://doi.org/10.1083/jcb.125.6.1353>
- [2] Gul, I.S., Hulpiau, P., Saeys, Y. and van Roy, F. (2017) Evolution and Diversity of Cadherins and Catenins. *Experimental Cell Research*, **358**, 3-9. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.03.001>
- [3] 潘地铃. CDH17 在肿瘤发生发展中的作用[J]. 中国医疗前沿, 2012, 7(8): 10-11.
- [4] Kreft, B., Berndorff, D., Böttinger, A., Finnemann, S., Wedlich, D., Hortsch, M., Tauber, R. and Gessner, R. (1997) LI-Cadherin-Mediated Cell-Cell Adhesion Does Not Require Cytoplasmic Interactions. *Journal of Cell Biology*, **136**, 1109-1121. <https://doi.org/10.1083/jcb.136.5.1109>
- [5] Nollet, F., Kools, P. and van Roy, F. (2000) Phylogenetic Analysis of the Cadherin Super Family Allow Sidentification of Six Major Subfamilies Besides Several Solitary Members. *Journal of Molecular Biology*, **299**, 551-572. <https://doi.org/10.1006/jmbi.2000.3777>
- [6] Marshall, J.F. (2018) Targeting CDH17 in Cancer: When Blocking the Ligand Beats Blocking the Receptor? *Clinical Cancer Research*, **24**, 253-255. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-2823>
- [7] Lee, H.J., Nam, K.T., Park, H.S., Kim, M.A., Lafleur, B.J., Aburatani, H., Yang, H.K., Kim, W.H. and Goldenring, J.R. (2010) Gene Expression Profiling of Metaplastic Lineages Identifies CDH17 as a Prognostic Marker in Early Stage Gastric Cancer. *Gastroenterology*, **139**, 213-25.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.04.008>
- [8] 左婷婷, 郑荣寿, 曾红梅, 张思维, 陈万青. 中国胃癌流行病学现状[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(1): 52-58
- [9] Becker, K.F., Atkinson, M.J., Reich, U., Huang, H.-H., Nekarda, H., Siewert, J.R., et al. (1993) Exon Skipping in the E-Cadherin Gene Transcript in Metastatic Human Gastric Carcinomas. *Human Molecular Genetics*, **2**, 803-804.

- <https://doi.org/10.1093/hmg/2.6.803>
- [10] Ito, R., Oue, N., Yoshida, K., Kunimitsu, K., Nakayama, H., Nakachi, K. and Yasui, W. (2005) Clinicopathological Significant and Prognostic Influence of Cadherin-17 Expression in Gastric Cancer. *Virchows Archiv*, **447**, 717-722. <https://doi.org/10.1007/s00428-005-0015-2>
- [11] Wong, B.W., Luk, J.M., Ng, I.O., Hu, M.Y., Liu, K.D. and Fan, S.T. (2003) Identification of Liver-Intestine Cadherin in Hepatocellular Carcinoma—A Potential Disease Marker. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **311**, 618-624. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2003.10.032>
- [12] Long, Z.W., Zhou, M.L., Fu, J.W., Chu, X.Q. and Wang, Y.N. (2015) Association between Cadherin-17 Expression and Pathological Characteristics of Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 3694-3705. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i12.3694>
- [13] Park, S.S., Kang, S.H., Park, J.M., Kim, J.H., Oh, S.C., Lee, J.H., Chae, Y.S., Kim, S.J., Kim, C.S. and Mok, Y.J. (2007) Expression of Liver-Intestine Cadherin and Its Correlation with Lymph Node Metastasis in Gastric Cancer: Can It Predict N Stage Preoperatively? *Annals of Surgical Oncology*, **14**, 94-99. <https://doi.org/10.1245/s10434-006-9114-9>
- [14] Li, R., Yang, H.Q., Xi, H.L., Feng, S. and Qin, R.H. (2017) Inhibition of CDH17 Gene Expression via RNA Interference Reduces Proliferation and Apoptosis of Human MKN28 Gastric Cancer Cells. *International Journal of Oncology*, **50**, 15-22. <https://doi.org/10.3892/ijo.2016.3783>
- [15] Liu, L.X., Lee, N.P., Chan, V.W., Xue, W., Zender, L., Zhang, C., Mao, M., Dai, H., Wang, X.L., Xu, M.Z., Lee, T.K., Ng, I.O., Chen, Y., Kung, H.F., Lowe, S.W., Poon, R.T., Wang, J.H. and Luk, J.M. (2009) Targeting Cadherin-17 Inactivates Wnt Signaling and Inhibits Tumor Growth in Liver Carcinoma. *Hepatology*, **50**, 1453-1463. Erratum in: *Hepatology*, 2010, **51**, 358. <https://doi.org/10.1002/hep.23143>
- [16] Qu, L.P., Zhong, Y.M., Zheng, Z. and Zhao, R.X. (2017) CDH17 Is a Downstream Effector of HOXA13 in Modulating the Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway in Gastric Cancer. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **21**, 1234-1241.
- [17] Llovet, J.M., Burroughs, A. and Bruix, J. (2003) Hepatocellular Carcinoma. *Lancet*, **362**, 1907-1917. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14964-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14964-1)
- [18] Lee, N.P., Poon, R.T., Shek, F.H., Ng, I.O. and Luk, J.M. (2010) Role of Cadherin-17 in Oncogenesis and Potential Therapeutic Implications in Hepatocellular Carcinoma. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1806**, 138-145. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2010.05.002>
- [19] Wang, X.Q., Luk, J.M., Leung, P.P., Wong, B.W., Stanbridge, E.J. and Fan, S.T. (2005) Alternative mRNA Splicing of Liver Intestine-Cadherin in Hepatocellular Carcinoma. *Clinical Cancer Research*, **11**, 483-489.
- [20] Wang, Y., Shek, F.H., Wong, K.F., Liu, L.X., Zhang, X.Q., Yuan, Y., Khin, E., Hu, M.Y., Wang, J.H., Poon, R.T., Hong, W., Lee, N.P. and Luk, J.M. (2013) Anti-Cadherin-17 Antibody Modulates Beta-Catenin Signaling and Tumorigenicity of Hepatocellular Carcinoma. *PLoS ONE*, **8**, e72386. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072386>
- [21] Qiu, H.B., Zhang, L.Y., Ren, C., Zeng, Z.L., Wu, W.J., Luo, H.Y., Zhou, Z.W. and Xu, R.H. (2019) Correction: Targeting CDH17 Suppresses Tumor Progression in Gastric Cancer by Downregulating Wnt/ β -Catenin Signaling. *PLoS ONE*, **14**, Article ID: e0217124. Erratum for: *PLoS ONE*, 2013, **8**, Article ID: e56959. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217124>
- [22] Han, Z., Huang, X.D., Liu, M., Tan, J., Zhu, Q.X., Wang, Y.F., Cai, Y.S., Chen, A.F. and Tian, X. (2017) Knock-Down of Cadherin 17 Inhibits Proliferation and Promote Apoptosis in Noscipine-Resistant Human SW480 Colon Cancer Cells. *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology*, **33**, 606-610.
- [23] Kwak, J.M., Min, B.W., Lee, J.H., Choi, J.S., Lee, S.I., Park, S.S., Kim, J., Um, J.W., Kim, S.H. and Moon, H.Y. (2007) The Prognostic Significance of E-Cadherin and Liver Intestine-Cadherin Expression in Colorectal Cancer. *Diseases of the Colon & Rectum*, **50**, 1873-1880. <https://doi.org/10.1007/s10350-007-9034-1>
- [24] Ratto, C., Sofo, L., Ippoliti, M., Merico, M., Doglietto, G.B. and Crucitti, F. (1998) Prognostic Factors in Colorectal Cancer. Literature Review for Clinical Application. *Diseases of the Colon & Rectum*, **41**, 1033-1049. <https://doi.org/10.1007/BF02237397>
- [25] Takamura, M., Ichida, T., Matsuda, Y., Kobayashi, M., Yamagiwa, S., Genda, T., Shioji, K., Hashimoto, S., Nomoto, M., Hatakeyama, K., Ajioka, Y., Sakamoto, M., Hirohashi, S. and Aoyagi, Y. (2004) Reduced Expression of Liver-Intestine Cadherin Is Associated with Progression and Lymph Node Metastasis of Human Colorectal Carcinoma. *Cancer Letters*, **212**, 253-259. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2004.03.016>
- [26] Ivanov, D.B., Philippova, M.P. and Tkachuk, V.A. (2001) Structure and Functions of Classical Cadherins. *Biochemistry (Moscow)*, **66**, 1174-1186. <https://doi.org/10.1023/A:1012445316415>
- [27] Takamura, M., Sakamoto, M., Ino, Y., Shimamura, T., Ichida, T., Asakura, H. and Hirohashi, S. (2003) Expression of Liver-Intestine Cadherin and Its Possible Interaction with Galectin-3 in Ductal Adenocarcinoma of the Pancreas. *Cancer Science*, **94**, 425-430. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2003.tb01459.x>

- [28] Kleeff, J., Korc, M., Apte, M., La Vecchia, C., Johnson, C.D., Biankin, A.V., Neale, R.E., Tempero, M., Tuveson, D.A., Hruban, R.H. and Neoptolemos, J.P. (2016) Pancreatic Cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, **2**, Article No. 16022. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.22>
- [29] Liu, X., Huang, Y., Yuan, H., Qi, X., Manjunath, Y., Avella, D., Kaifi, J.T., Miao, Y., Li, M., Jiang, K. and Li, G. (2019) Disruption of Oncogenic Liver-Intestine Cadherin (CDH17) Drives Apoptotic Pancreatic Cancer Death. *Cancer Letters*, **454**, 204-214. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.04.022>
- [30] Bhanvadia, S.K. (2018) Bladder Cancer Survivorship. *Current Urology Reports*, **19**, Article No. 111. <https://doi.org/10.1007/s11934-018-0860-6>
- [31] Rao, Q., Williamson, S.R., Lopez-Beltran, A., Montironi, R., Huang, W., Eble, J.N., Grignon, D.J., Koch, M.O., Idrees, M.T., Emerson, R.E., Zhou, X.J., Zhang, S., Baldrige, L.A. and Cheng, L. (2013) Distinguishing Primary Adenocarcinoma of the Urinary Bladder from Secondary Involvement by Colorectal Adenocarcinoma: Extended Immunohistochemical Profiles Emphasizing Novel Markers. *Modern Pathology*, **26**, 725-732. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2012.229>