

# 乳腺癌与Kindlin基因相关性的研究进展

葛文凯<sup>1</sup>, 左文述<sup>2</sup>

Review on Correlation between Kindlin and Breast Cancer

GE Wenkai<sup>1</sup>, ZUO Wenshu<sup>2</sup>

1.School of Medicine and Life Sciences, University of Jinan,Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250000,China;2.Department of Surgery II,Shandong Breast Center of Prevention and Treatment,Shandong Cancer Hospital

Corresponding Author: ZUO Wenshu,E-mail: cjcpt@public.jn.sd.cn



**Abstract:** Breast cancer is one kind of malignant tumor with the highest incidence in women and it causes serious damage to women’s health. Metastasis and recurrence of breast cancer are the most common cause of death, related to many factors. However, research of breast cancer related gene is under the most observation in related research field. This paper summarizes the researches of Kindlin genes related with breast cancer.

**Key words:** Kindlin gene;Breast cancer;Correlation

**摘 要:** 乳腺癌是女性发病率最高的一种恶性肿瘤, 严重危害着广大妇女的身体健康。乳腺癌的转移和复发是患者最常见的死亡原因, 它的发生与多种因素有关, 其中乳腺癌相关基因的研究是该病研究领域上最为关注的。本文就Kindlin基因与乳腺癌相关性的研究作一综述。

**关键词:** Kindlin基因; 乳腺癌; 相关性

**中图分类号:** R737.9      **文献标识码:** A

## 0 引言

Kindlin基因主要编码Kindlins蛋白,它是新近发现的黏着斑蛋白,其成员最早于20世纪50年代被发现,目前有3个进化保守的成员即Kindlin-1, Kindlin-2及Kindlin-3,相对分子质量为75ku。Kindlin蛋白缺乏催化结构域,通过FERM(FERM即带4.1蛋白(band4.1))与ERM蛋白的氨基端氨基酸序列具有一定的同源性,因此将该区域称为FERM区(4.1, ezrin, radixin, moesin)结构域介导蛋白-蛋白相互作用,是继踝蛋白后参与整合素活化的新型衔接分子<sup>[1]</sup>。Kindlins蛋白家族的氨基酸序列含恒定区和变异区,在恒定区中具有特征性的结构是FERM结构域,Kindlin蛋白的头部借助FERM结构域中的含有磷酸络氨酸结合区(phosphotyrosine-binding domain, PTB)结构,取代细丝蛋白(filamin)结合到整合素胞内段的NxxY基序,整合素两亚基之间的盐桥随后被破坏,两亚基的胞内段和跨膜区彼此分开,改变构象后的整合素胞

外区域与配体的亲和力大大增强<sup>[2]</sup>。此作用过程以FERM结构域为中心,实现信号由内向外的传递,活化整合素,整合素又产生由外向内的信号,促使细胞形成伪足、黏附斑,引起细胞骨架重组,在血小板则发生伸展和稳定聚集。

## 1 Kindlins蛋白的研究进展

Kindlins蛋白功能作用体现在:(1)在细胞—细胞外基质黏附中发挥作用,Kindlin-1和Kindlin-2都可以通过结合血管扩张激活的磷酸蛋白(vasodilator-stimulated phosphoprotein, VASP)和细丝蛋白(filamin),成为细胞—基质黏附复合体与肌动蛋白细胞骨架之间的重要连接<sup>[2]</sup>;(2)在细胞—细胞间连接中的作用,这方面主要是Kindlin-2研究较多,Dowling等<sup>[3]</sup>研究表明Kindlin-2在维持细胞—细胞间连接、正常心肌功能、肌纤维组织、细胞骨架有重要作用。(3)对整合素的调节,Moser等<sup>[4]</sup>研究发现Kindlin对整合素介导的信号传递具有双向作用,能够促进整合素的有效活化来对细胞存活、迁移、增殖、运动和分化等细胞生理过程进行调控。

Kindlins蛋白通过整合素在细胞黏附中起到重要作用,它和皮肤疾病发生、新血管生成、免疫系统功能、肿瘤侵袭以及肿瘤耐药有密切关系。

收稿日期: 2013-09-12; 修回日期: 2014-01-23  
作者单位: 1.250000 济南, 济南大学 山东省医学科学院 医学与生命科学学院; 2.山东省肿瘤医院外科二病区 山东省乳腺病防治中心  
通信作者: 左文述, E-mail: cjcpt@public.jn.sd.cn  
作者简介: 葛文凯(1987-),男,硕士,主要从事乳腺疾病诊断与治疗的研究

Kindlins蛋白在整合素介导的双向信号传递中具有重要作用，能通过促进整合素的有效活化来对细胞存活、迁移、增殖、运动和分化等细胞生理过程进行有效调控。Kindlins蛋白的异常与多种遗传性疾病、心血管疾病及肿瘤的发生和发展密切相关<sup>[3]</sup>。美国科研人员曾通过2例特殊遗传病发现Kindlins3基因点突变影响整合素活性，2例同胞患者，幼年出现严重出血、反复感染和骨硬化症状，这与白细胞粘附缺陷III (LAD-III)症状类似，但情况更为严重<sup>[4]</sup>。这些症状是由于造血细胞无法表达活性整合素所致，从2例患者分离得到的永生化白细胞株显示整合素激活缺陷。整合素激活与多种蛋白质有关，其中包括Ras相关蛋白1 (RAP1)、钙及CALDAG-GEF1，这种疾病存在Kindlins3基因编码区点突变（官方基因编码称FERMT3），由此可见，Kindlins3基因在人体整合素激活中有重要作用。

## 2 Kindlin基因与乳腺癌发生、转移的相关性

### 2.1 Kindlin-1基因

Kindlin-1基因(KIND1、FERMT1)是位于20号染色体，主要表达在人类上皮细胞（皮肤角化细胞、消化道的肠上皮细胞），多位于真皮-表皮链接区（DEJ）与基底膜毗邻的部位，少量出现在基层角化细胞的胞浆膜上和细胞核中<sup>[5]</sup>。

Landemaine等<sup>[6]</sup>研究报道中提出Kindlin-1与乳腺癌肺转移有密切关系,在乳腺癌肺转移的标本中Kindlin-1表达量增高，达到7.9倍，过表达的Kindlin-1能够促使上皮间质化，并能够激活TGF- $\beta$ 信号转导通路，激活细胞增殖和侵蚀。Sin等<sup>[7]</sup>研究表明TGF- $\beta$ 激活后可以使其下游CTGF，EDN1和MMP9升高，可以预测乳腺癌肺转移，由此可以说明Kindlin-1与乳腺癌转移的关系体现是Kindlin-1表达促使乳腺癌细胞增殖加快、侵蚀性增加。在原位或者等基因的乳腺癌模型上，使Kindlin-1基因沉默，能够阻滞肿瘤生长和肺转移的发生。Kindlin-1基因像其他介导乳腺癌肺转移的基因一样，能促使原发肿瘤生长同时又促进转移灶的生长。Kindlin-1基因的表达与乳腺肿瘤的大小并没有相关性，而且Kindlin-1蛋白高表达促进乳腺癌肺转移与乳腺癌本身的细胞类型并无相关性<sup>[8]</sup>。

### 2.2 Kindlin-2基因

Kindlin-2基因(KIND2、FERMT2)是位于14号染色体，Kindlin-2蛋白与Kindlin-1蛋白有62%的氨基酸相同，与Kindlin-3蛋白有53%的氨基酸相

同，它与细胞内信号转导、细胞迁移、黏附及增殖等细胞生理机制有关<sup>[9]</sup>。Kindlin-2蛋白定位于细胞与细胞外基质的黏着斑处，在此处Kindlin-2蛋白直接结合于整合素内段，随后与migfilin结合，并将migfilin募集到黏着斑处，参与细胞连接，并对维持细胞间功能有重要价值，由于黏着过程及migfilin本身均对血管新生有影响，因此Kindlin-2可能对血管新生有一定的作用<sup>[10]</sup>。Talaat等<sup>[11]</sup>研究显示Kindlin-2参与整合素细胞间转导，进而引起细胞黏附功能下降及细胞活性增加，参与肿瘤的转移过程。

### 2.3 Kindlin基因与乳腺癌

在乳腺癌的研究中，Gozgit等<sup>[12]</sup>通过测定Kindlin-2基因在MCF-7、TMX2-28、MAD-MB-231细胞株中表达及基底膜完整性测定，发现高侵蚀性乳腺癌细胞株TMX2-28中Kindlin-2基因表达水平高达低侵蚀性乳腺癌细胞株MCF-7的17倍，经过SiRNA干扰减低Kindlin-2基因在TMX2-28中表达使TMX2-28侵蚀力降低48%。促使乳腺癌细胞中Kindlin-2基因表达增高，能够促使癌细胞进入G<sub>2</sub>/M期，提示Kindlin-2基因参与了乳腺癌细胞有丝分裂的过程。同时Kindlin-2基因也能够阻滞乳腺癌细胞的凋亡过程。基于阵列的CNV分析显示Kindlin-2基因过度表达的乳腺癌细胞，癌基因拷贝数目也有显著的改变，提示Kindlin-2基因通过诱导基因的不稳定性促使乳腺肿瘤细胞生长<sup>[13]</sup>。在基因染色体核型分析发现，Kindlin-2过度表达的细胞出现更多的染色体异常，基因拷贝数也随之下降。大多数的实体肿瘤包括乳腺癌中，基因的不稳定性都会促使染色体的重新排列，从而促使肿瘤细胞增值生长。

Burk等<sup>[14]</sup>在研究中发现miR-200b能够调控转录因子ZEB1来阻止肿瘤细胞增殖。Yu等<sup>[15]</sup>在关于Kindlin-2与microRNA的研究中发现，Kindlin-2通过诱导CpG岛甲基化来下调miR-200家族的表达，Kindlin-2与DNMT3A在细胞核形成复合物，同时占据miRNA-200b启动子区中。MiR-200b的下调，促使ZEB1的增加，从而促使肿瘤细胞增殖。而VEGFR1也是肿瘤生长中必不可缺的，miR-200能够抑制VEGFR1的表达，因此，Kindlin-2高表达能够抑制miR-200，进而促使VEGFR1表达，从而促使肿瘤细胞增殖。因此Kindlin-2通过抑制miR-200b来促使乳腺癌细胞增殖和肿瘤形成。

乳癌患者约占女性恶性肿瘤总数的21%，在我国位居女性各种恶性肿瘤发病率和死亡率之首，

在西方国家，乳腺癌是仅次于肺癌第二大女性癌症死亡的病因<sup>[16]</sup>。虽然Kindlin-2基因与乳腺癌肺转移具有相关性<sup>[17]</sup>，但同样有研究发现Kindlin-2蛋白在间叶肿瘤侵袭性中具有相反的效应<sup>[18]</sup>，这些都说明了Kindlin-2基因在肿瘤中复杂的生物学活性，这种具有“双刃剑”般的复杂生物学活性也说明了Kindlin基因和乳腺癌相关性的研究在未来仍有巨大的空间。

近年来，随着科学技术的飞速发展，乳腺癌的治疗研究已从单一的外科治疗为主要治疗模式转变为个体化的综合治疗模式，主要有内分泌、放射治疗、化疗治疗及基因靶向治疗，这些治疗方法在乳腺癌的治疗中日益发挥重要作用。Kindlin基因在基因和蛋白质分子水平上直接参与到了乳腺癌细胞发生和转移等病理发展过程，但是Kindlin基因与乳腺癌相关性的研究起步晚，引起学者关注的时间短，取得的研究成果不多，因此未来这方面的研究具有巨大的空间。

### 3 展望

虽然有研究表明Kindlin在整合素活化机器介导的双向信号传递过程中重要作用，但是Kindlin如何参与整合素分子从低亲和力转变为高亲和力的具体作用和机制引起的相关疾病等都有待进一步研究。所以解决这些问题，能丰富我们在Kindlin的研究理论知识，更有助于提高我们在Kindlin的相关疾病上的临床诊治成功率。由此可见，随着科学技术的进步以及医疗设备的不断先进化，我们在对Kindlin基因对乳腺癌等相关疾病临床研究的研究上必定能不断深入，乳腺癌等相关疾病的预防诊断乃至治疗手段也必定能取得更多新的突破，甚至出现基因治疗的革命性进展。

#### 参考文献：

[1] Roberts GC, Crichtley DR. Structural and biophysical properties of the integrin-associated cytoskeletal protein talin[J]. Biophys Rev, 2009,1(2):61-9.

[2] Kloecker S, Major MB, Calderwood DA, *et al.* The Kindler syndrome protein is regulated by transforming growth factor-beta and involved in integrin-mediated adhesion[J]. J Biol Chem,2004, 279(8):6824-33.

[3] Dowling JJ, Gibbs E, Russell M, *et al.* Kindlin-2 is an essential component of intercalated discs and is required for vertebrate cardiac structure and function[J]. Circ Res, 2008,102(4):423-31.

[4] Moser M, Bauer M, Schmid S, *et al.* Kindlin-3 is required for beta2 integrin-mediated leukocyte adhesion to endothelial cells[J]. Nat Med,2009,15(3):300-5.

[5] Lai-Cheong JE, Ussar S, Arita K, *et al.* Colocalization of kindlin-1, kindlin-2, and migfilin at keratinocyte focal adhesion and relevance to the pathophysiology of Kindler syndrome[J]. J Invest Dermatol, 2008,128(9):2156-65.

[6] Landemaine T, Jackson A, Bellahcène A, *et al.* A six-gene signature predicting breast cancer lung metastasis[J]. Cancer Res,2008,68(15):6092-9.

[7] Sin S, Bonin F, Petit V, *et al.* Role of the focal adhesion protein kindlin-1 in breast cancer growth and lung metastasis[J]. J Natl Cancer Inst,2011,103(17):1323-37.

[8] Driouch K, Bonin F, Sin S, *et al.* Confounding effects in “a six-gene signature predicting breast cancer lung metastasis”: reply[J]. Cancer Res, 2009,69(24):9507-11.

[9] Ussar S, Wang HV, Linder S, *et al.* The Kindlins: subcellular localization and expression during murine development[J]. Exp Cell Res, 2006,312(16):3142-51.

[10] Jung GY, Park YJ, Han JS. Mediation of Rac1 activation by kindlin-2: an essential function in osteoblast adhesion, spreading, and proliferation[J]. J Cell Biochem, 2011,112(9):2541-8.

[11] Talaat S, Somji S, Toni C, *et al.* Kindlin-2 expression in arsenite- and cadmium-transformed bladder cancer cell lines and in archival specimens of human bladder cancer[J].Urology, 2011,77(6):1507,e1-7.

[12] Gozgit JM, Pentecost BT, Marconi SA, *et al.* Use of an aggressive MCF-7 cell line variant, TMX2-28, to study cell invasion in breast cancer[J]. Mol Cancer Res, 2006,4(12):905-13.

[13] Zhao T, Guan L, Yu Y, *et al.* Kindlin-2 promotes genome instability in breast cancer cells[J]. Cancer Lett,2013,330(2):208-16.

[14] Burk U, Schubert J, Wellner U,*et al.* A reciprocal repression between ZEB1 and members of the miR-200 family promotes EMT and invasion in cancer cells[J]. EMBO Rep, 2008,9(6):582-9.

[15] Yu Y, Wu J, Guan L, *et al.* Kindlin 2 promotes breast cancer invasion via epigenetic silencing of the microRNA200 gene family[J]. Int J Cancer,2013,133(6):1368-79.

[16] Kohler BA, Ward E, McCarthy BJ, *et al.* Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system[J]. J Natl Cancer Inst,2011,103(9):714-36.

[17] Gozgit JM, Pentecost BT, Marconi SA,*et al.* Use of an aggressive MCF-7 cell line variant, TMX2-28, to study cell invasion in breast cancer[J]. Mol Cancer Res,2006,4(12):905-13.

[18] Shi X, Wu C. A suppressive role of mitogen inducible gene-2 in mesenchymal cancer cell invasion[J]. Mol Cancer Res, 2008,6(5):715-24.

[编辑校对：周永红]