

肿瘤标志物 GW112 在胃癌及结直肠癌等消化道肿瘤中的研究进展

汪令伟, 汪 程, 王 林

(大连大学附属中山医院, 辽宁 大连 116001)

摘 要: GW112 是近年来发现的嗅觉介导素相关蛋白家族的新成员, 在神经发育、细胞间黏附、细胞周期调控及肿瘤发生等多种细胞功能中起重要作用。GW112 调节肿瘤细胞增殖、凋亡、黏附, 并对关键信号转导通路起调控作用。GW112 在消化道肿瘤中异常表达, 且在早期胃癌及结直肠癌中呈高度特异性表达, 提示其可能成为新的早期诊断胃癌及结直肠癌的靶点基因。

关键词: GW112; 消化道肿瘤; 肿瘤标志物

中图分类号: R735 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2013)11-0905-04

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2013.11.A014

Research Progress of Biomarker GW112 in Gastric Cancer, Colorectal Cancer and Other Gastrointestinal Cancers

WANG Ling-wei, WANG Cheng, WANG Lin.

(Zhongshan Hospital Affiliated to Dalian University, Dalian 116001, China)

Abstract: GW112 is a new member of olfactomedin gene family. GW112 plays an important role in a variety of cellular functions, such as neurogenesis, cell adhesion, cell-cycle regulation and tumorigenesis. GW112 also involves in proliferation, apoptosis and adhesion of tumor cells, as well as the regulation of crucial signal transduction pathway. GW112 expresses abnormally in gastrointestinal tumor, especially with a high specificity in the early detection of gastric cancer and colorectal cancer. It suggests that GW112 may become a target gene in the early diagnosis for gastric cancer and colorectal cancer.

Key words: GW112; gastrointestinal tumor; tumor markers

人粒细胞集落刺激因子-1(GW112, 又名 OLFM4、HGC-1)是近年来发现的新兴肿瘤标志物, 在消化道肿瘤组织中呈高表达。GW112 在胃癌、胰腺癌以及结直肠癌组织中呈特异性表达, 并且其表达与肿瘤浸润和转移密切相关。全文就 GW112 在胃癌、结直肠癌等消化道肿瘤中的研究进展作一综述。

1 GW112 概述

GW112 是近年来发现的与肿瘤细胞凋亡、细胞周期调控相关的功能性基因。GW112 由人原始粒细胞克隆形成, 定位于人类 13q14.3 染色体, 邻近抑癌因子 *Rb* 基因, 编码含 510 个氨基酸的糖蛋白, 其蛋

白质产物为 OLFM4 前体, 属于嗅觉介导素(olfactomedin)相关蛋白家族的一员^[1-3]。染色体 13q14 的等位基因在前列腺癌、乳腺癌、B 细胞慢性淋巴细胞白血病等癌症中发生缺失和突变^[4,5]。美国国立生物技术信息中心数据库发布数据表明, GW112 在人骨髓、小肠、结肠、前列腺、乳腺和胃组织中均有表达, 也在子宫内膜等肿瘤组织中表达, 尤其是在消化系统肿瘤组织中高度表达^[2,6]。

Zhang 和 Naohide 等^[6,7]研究发现 GW112 具有抗细胞凋亡作用。GW112 还参与 NOD1 和 NOD2 介导的 NF- κ B 信号传导途径的激活。NF- κ B 通过对凋亡蛋白和抗凋亡蛋白表达的调节作用, 以及与肿瘤抑制蛋白(如 p53)的直接作用实现抗凋亡功能; NF- κ B 介导的对自我吞噬作用的抑制效应是其发挥抗凋亡作用的新机制^[8,9]。有研究表明 NF- κ B 通过对基

收稿日期: 2013-01-17; 修回日期: 2013-04-10

基金项目: 辽宁省大连市科技计划项目(2012E15SF147)

通讯作者: 王林, E-mail: wanglinbox@sina.com

因的转录调节,促进肿瘤发生、肿瘤细胞增殖、侵袭和转移^[10,11]。GW112 可结合凋亡启动分子 GRIM19,抑制 GRIM19 功能,发挥促进肿瘤细胞生长、抑制细胞凋亡的作用。

GW112 通过延长肿瘤细胞 S 期促进肿瘤细胞增殖^[12]。钙黏素表达降低与肿瘤细胞分化、侵袭和转移有显著性相关^[13]。GW112 基因过度表达导致细胞形态和肌动蛋白细胞骨架发生改变^[1]。细胞外基质中的 GW112 可以弥合细胞间的连环素,有助于连接细胞和细胞基质^[14,15]。上皮源性肿瘤 E-钙黏素表达减弱表明肿瘤进展^[16]。因此 GW112 通过与细胞外黏附分子——钙黏素及其连环素相结合调控肿瘤细胞的扩散和黏附^[17],从而参与肿瘤浸润和转移。

2 GW112 与胃癌

据世界卫生组织统计,胃癌是全球第 4 大常见的恶性肿瘤,每年约有 870 万的新发病例,其死亡率仅次于肺癌^[18,19]。血清肿瘤标志物检测有助于胃癌的早期诊断,从而提高胃癌患者的远期生存率。CEA 和 CA19-9 是目前诊断胃癌的较可靠的 2 种血清标志物,但是 11%~50%患者术前血清 CEA(+);16%~35%患者术前血清 CA19-9(+).而且 CEA 和 CA19-9 并不适用于胃癌的早期诊断^[7]。

GW112 在胃癌组织中的表达水平高于其在胃黏膜组织中的表达水平,并且其在胃癌组织中的表达具有高度特异性^[20]。GW112 表达水平与胃癌病理类型存在相关性:GW112 在高分化和肠型胃癌中的表达显著性增强,而在低分化和弥漫型胃癌中的表达则减弱或者缺失^[19]。研究证实在分期晚、预后差的前列腺癌、乳腺癌、食管癌、胃癌和结肠癌中,细胞外黏附分子钙黏蛋白和/或 α -连接素的表达降低^[21,22]。Liu 等^[23]发现 GW112 在弥漫型和低分化胃癌中的表达与钙黏蛋白和/或 α -连接素的表达情况相似,认为 GW112 通过与钙黏蛋白及其连接素相结合来调控肿瘤细胞的扩散和黏附。Oue 等^[24]发现钙黏素在弥漫型胃癌组织中通过 DNA 甲基化失活,表明 GW112 表达可能不影响弥漫型胃癌细胞的侵袭和转移能力。GW112 表达减弱或者缺失在弥漫型胃癌中更频繁($P<0.001$),而 GW112 表达增强则在肠型胃癌中更频繁($P<0.001$)^[24]。

与 CEA 和 CA19-9 相比较,GW112 在胃癌早期表达更频繁^[7],表明 GW112 更适用于早期胃癌的检测。GW112 基因表达上调的胃癌组织具有更高的恶性生物学行为,侵袭力更强,更易发生转移,提示 GW112 mRNA 表达水平与肿瘤侵袭、转移和分化程度相关^[20,25]。这为 GW112 成为胃癌组织分化程度的一个新肿瘤标志物提供了理论依据。血清 GW112 和 Reg IV 联合检测胃癌已经被证实具有高度敏感性^[7]。GW112 在胃黏膜肠上皮化生组织中表达显著性高于正常胃黏膜,而在肠上皮化生和胃癌组织之间的表达无显著性差异,说明 GW112 在胃癌癌前病变阶段表达上调,提示 GW112 表达改变是胃癌发生的早期事件,因此 GW112 可作为胃癌早期诊断的高效指标,有利于鉴别胃癌的分化程度,并对患者预后评价有一定意义。

3 GW112 与结直肠癌

结肠癌是常见的消化道肿瘤之一,其发病率和死亡率逐年上升。根据世界卫生组织 IARC 数据资料显示,2002 年全球结直肠癌新发病例占全部癌症病例的 9.4%,其发病率居男性第 4 位、女性第 3 位,死亡病例数占发病总数的 50%^[26]。

GW112 在消化道肿瘤和炎症性肠病中高度表达^[6,27]。GW112 基因启动子和 1 号外显子的 CpG 位点低甲基化水平可使 GW112 基因在结肠癌组织中表达增强^[1]。GW112 在结直肠癌中的表达模式不同:其在高分化和早期结肠癌中表达上调,而在低分化和进展期结肠癌中表达下调。

GW112 基因在结肠癌中表达减弱或缺失会导致肿瘤细胞黏附和迁移能力改变,促进肿瘤细胞转移。Liu 等^[17]研究发现 GW112 基因表达减弱或缺失增加了结肠癌肿瘤细胞的转移趋势,在 HT-29 细胞系中 GW112 基因过度表达抑制细胞迁移则进一步证实了这个观点。GW112 基因在结肠癌淋巴结转移和远处转移时表达下调更显著。

GW112 基因表达下调具有重要的临床意义,即 GW112 基因低表达组患者整体存活率显著降低。Liu 等^[17]研究也证实 GW112 表达强弱与患者生存率相关,GW112 中高度表达结肠癌患者的 5 年生存率达 62.5%,而 GW112 弱表达或无表达患者的 5 年

生存率仅为33.3%^[1],且GW112低表达是结直肠癌淋巴结转移的危险因素之一^[28]。可见GW112基因表达下调的结直肠癌具有较高的恶性生物学行为,侵袭力强、易发生转移,与结肠癌的恶性进展相关,预后较差。

Koshida等^[29]通过RT-PCR实验证实GW112 mRNA在结肠癌早期高表达,因此对GW112水平的检测有可能成为早期诊断结直肠癌的新标准。

4 GW112与其他消化道肿瘤

Yu等^[30]研究证实GW112在胰腺癌组织中表达上调或选择性表达,而在正常胰腺组织中几乎不表达。Oue等在正常肝脏组织中并未发现GW112表达。GW112在肝癌以及食管癌和正常食管组织中的表达情况目前尚未明确报道。

5 GW112与基因治疗

Notch信号通路是一种广泛存在于脊椎和无脊椎动物中的信号转导通路,在遗传进化过程中高度保守,与其他转导通路共同构筑生物发展的信号骨架。Notch信号不仅在胚胎正常发育过程中广泛表达,决定细胞分化方向,在组织形成、个体发育、肿瘤发生与发展等生理病理过程中也具有重要作用^[31,32]。GW112作为分泌型糖蛋白,是Notch信号通路的靶向基因,可向胞外分泌表达,使其成为肿瘤标志物的同时可作为新的治疗靶向目标^[33,34]。

Reya等^[35]在肿瘤干细胞学说中提出,肿瘤组织中极少量瘤细胞可充当干细胞的角色,具有无限增生潜能,在肿瘤形成和生长中起决定性作用。van等^[36]发现在小肠及结肠肿瘤中,GW112标记的细胞具有肿瘤干细胞的特性,可以为进一步研究肿瘤干细胞的生物学特性提供线索,在分子水平上进一步阐明肿瘤干细胞的遗传特点,为发现更多的特异性靶点,研发选择性杀伤肿瘤干细胞的靶向药物奠定基础。

6 展 望

综上所述,GW112作为新兴抗凋亡基因,在胃癌、结直肠癌等消化道肿瘤中高度和/或特异表达。

GW112对于早期诊断消化道肿瘤,判断肿瘤浸润、转移和分化程度,尤其是在组织学类型中是有效的肿瘤标志物,有助于判断胃癌和结直肠癌的预后情况。GW112蛋白作为分泌性蛋白,其标记的细胞具有肿瘤干细胞的特性,因此GW112很可能成为消化道肿瘤新的治疗靶点。但是对于GW112食管癌组织中表达情况的研究尚处于空白阶段,而且对于GW112作为肿瘤新治疗靶点的相关研究较少,我们期望进一步探索GW112在食管癌中的表达情况以及GW112在消化道肿瘤的靶向治疗中所发挥的作用。

参考文献:

- [1] Liu W,Liu Y,Zhu J,et al. Reduced hGC-1 protein expression is associated with malignant progression of colon carcinoma[J]. Clin Cancer Res,2008,14(4):1041-1049.
- [2] Zhang J,Liu WL,Tang DC,et al. Identification and characterization of a novel member of olfactomedin-related protein family,hGC-1,expressed during myeloid lineage development[J]. Gene,2002,283(1-2):83-93.
- [3] Tomarev SI,Nakaya N.Olfactomedin domain-containing proteins: possible mechanisms of action and functions in normal development and pathology[J]. Mol Neurobiol,2009,40(2):122-138.
- [4] Hammarsund M,Corcoran MM,Wilson W,et al. Characterization of a novel B-CLL candidate gene-DLEU7-located in the 13q14 tumor suppressor locus[J]. FEBS Lett,2004,556(1-3):75-80.
- [5] Yin Z,Spitz MR,Babaian RJ,et al. Limiting the location of a putative human prostate cancer tumor suppressor gene at chromosome 13q14.3[J]. Oncogene,1999,18(52):7576-7583.
- [6] Zhang X,Huang Q,Yang Z,et al. GW112,a novel anti-apoptotic protein that promotes tumor growth [J]. Cancer Res,2004,64(7):2474-2481.
- [7] Naohide O,Sentani K,Noguchi T,et al. Serum olfactomedin 4(GW112,hGC-1) in combination with Reg IV is a highly sensitive biomarker for gastric cancer patients[J]. Int J Cancer,2009,125(10):2383-2392.
- [8] Liu W,Yan M,Liu Y,et al. Olfactomedin 4 down-regulates innate immunity against Helicobacter pylori infection[J]. PNAS,2010,107(24):11056-11061.
- [9] Djavaheri-Mergny M,Amelotti M,Mathieu J,et al. NF-kappaB activation represses tumor necrosis factor-alpha-induced autophagy[J]. J Biol Chem,2006,281(41):30373-

30382.

- [10] Hagemann T, Wilson J, Kulbe H, et al. Macrophages induce invasiveness of epithelial cancer cells via NF-kappa B and JNK [J]. *J Immunol*, 2005, 75(2):1197-1205.
- [11] Bernal-Mizrachi L, Lovly CM, Ratner L. The role of NF-{kappa}B-1 and NF-{kappa}B-2-mediated resistance to apoptosis in lymphomas [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103 (24):9220-9222.
- [12] Kim KK, Park KS, Song SB, et al. Up regulation of GW112 Gene by Nf-kappaB promotes an antiapoptotic property in gastric cancer cells[J]. *Mol Carcinog*, 2010, 49 (3):259-270.
- [13] Yap AS, Crampton MS, Hardin J. Making and breaking contacts the cellular biology of cadherin regulation[J]. *Curr Opin Cell Biology*, 2007, 19(5):508-514.
- [14] Krichevsky AM, Metzger E, Rosen H. Translational control of specific genes during differentiation of HL-60 cells[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(20):14295-14305.
- [15] Inomata H, Haraguchi T, Sasai Y. Robust stability of the embryonic axial pattern requires a secreted scaffold for chordin degradation[J]. *Cell*, 2008, 134(5):854-865.
- [16] Gupta GP, Massague J. Cancer metastasis: building a framework[J]. *Cell*, 2006, 127(4):679-695.
- [17] Liu W, Chen L, Zhu J, et al. The glycoprotein hGC-1 binds to cadherin and lectins[J]. *Exp Cell Res*, 2006, 312 (10):1785-1797.
- [18] Terry MB, Gaudet MM, Gammon MD. The epidemiology of gastric cancer[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2002, 12(2):111-127.
- [19] Ohgaki H, Matsukura N. Stomach Cancer. World Cancer Report[M]. Lyon: IARC Press, 2003:97.
- [20] Aung PP, Oue N, Mitani Y, et al. Systematic search for gastric cancer-specific genes based on SAGE data: melanoma inhibitory activity and matrix metalloproteinase-10 are novel prognostic factors in patients with gastric cancer[J]. *Oncogene*, 2006, 25(17):2546-2557.
- [21] Krishnadath KK, Tilanus HW, van Blankenstein M, et al. Reduced expression of the cadherin-catenin complex in oesophageal adenocarcinoma correlates with poor prognosis[J]. *J Pathol*, 1997, 182(3):331-338.
- [22] Matsui S, Shiozaki H, Inoue M, et al. Immunohistochemical evaluation of alpha-catenin expression in human gastric cancer [J]. *Virchows Arch*, 1994, 424(4):375-381.
- [23] Liu W, Zhu J, Cao L, et al. Expression of hGC-1 is correlated with differentiation of gastric carcinoma [J]. *Histopathology*, 2007, 51(2):157-165.
- [24] Oue N, Motoshita J, Yokozaki H, et al. Distinct promoter hypermethylation of p16INK4a, CDH1, and RAR-beta in intestinal, diffuse-adherent, and diffuse-scattered type gastric carcinomas[J]. *J Pathol*, 2002, 198(1):55-59.
- [25] Kadowaki T, Shiozaki H, Inoue M, et al. E-cadherin and alpha-catenin expression in human esophageal cancer[J]. *Cancer Res*, 1994, 54(1):291-296.
- [26] Parkin DW, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics [J]. *CA Cancer J Clin*, 2005, 55(2): 7.
- [27] Shinozaki S, Nakamura T, Iimura M, et al. Upregulation of Reg 1alpha and GW112 in the epithelium of inflamed colonic mucosa[J]. *Gut*, 2001, 48(5):623-629.
- [28] Yasui W, Oue N, Aung PP, et al. Molecular-pathological prognostic factors of gastric cancer: a review [J]. *Gastric Cancer*, 2005, 8(2):86-94.
- [29] Koshida S, Kobayashi D, Moriai R, et al. Specific overexpression of OLFM4(GW112/HGC-1)mRNA in colon, breast and lung cancer tissues detected using quantitative analysis[J]. *Cancer Sci*, 2007, 98(3):315-320.
- [30] Yu L, He M, Yang Z, et al. Olfactomedin 4 is a marker for progression of cervical neoplasia[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2011, 21(2):367-372.
- [31] Artavanis-Tsakonas S, Rand MD, Lake RJ, et al. Notch signaling: cell fate control and signal integration in development[J]. *Science*, 1999, 284(5415):770-776.
- [32] Ehebauer M, Hayward P, Arisa AM. Notch, a universal arbiter of cell fate decisions[J]. *Science*, 2006, 314(5804):1414-1415.
- [33] Rodilla V, Villanueva A, Obrador-Hevia A, et al. Jagged1 is the pathological link between Wnt and Notch pathways in colorectal cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(15): 6315-6320.
- [34] Oue N, Aung PP, Mitani Y, et al. Genes involved in invasion and metastasis of gastric cancer identified by array-based hybridization and serial analysis of gene expression [J]. *Oncology*, 2005, 69(suppl 1):17-22.
- [35] Reya T, Morrison RJ, Clarke MF, et al. Stem cell, cancer, and cancer stem cells[J]. *Nature*, 2001, 414(6859):105-111.
- [36] van der Flier LG, Haegbarth A, Stange DE, et al. OLFM4 is a robust marker for stem cells in human intestine and marks a subset of colorectal cancer cells[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(1):15-17.