

# RACK1 在胃癌癌变中的研究进展

关琦<sup>1</sup>,王飞飞<sup>2</sup>,王波<sup>1</sup>,孙桂丽<sup>3</sup>,曲洪澜<sup>1</sup>,辛国祥<sup>1</sup>,刘尚梅<sup>4</sup>  
(1.内蒙古林业总医院,内蒙古 牙克石 022150;2. 内蒙古民族大学,内蒙古 通辽 028000;3.内蒙古民族大学附属医院,内蒙古 通辽 028000;4.国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院,北京 100021)

**摘要:** RACK1 蛋白的异常表达参与胃癌的发生发展,并影响胃癌的淋巴转移。胃癌组织中 RACK1 蛋白的高表达率与 TNM 分期、肿瘤分化程度以及淋巴结转移显著相关,RACK1 的检测具有较高的临床应用价值。全文就近年来 RACK1 在胃癌癌变过程中作用的研究做一综述。

**关键词:** 胃癌;RACK1;肿瘤标志物;诊断

**中图分类号:** R735.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)04-0317-04  
**doi:** 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.04.B013

## Research Progress of RACK1 in Carcinogenesis of Gastric Cancer

GUAN Qi<sup>1</sup>, WANG Fei-fei<sup>2</sup>, WANG Bo<sup>1</sup>, et al.

(1. Inner Mongolia Forestry General Hospital, Yakeshi 022150, China;

2. Inner Mongolia University For The Nationalities, Tongliao 028000, China)

**Abstract:** Receptor for activation protein kinase C-1(RACK1) is a cell skeletal protein. The abnormal expression of RACK1 is related to the occurrence, development and metastasis of gastric carcinomas. Studies have revealed that the expression of RACK1 protein is correlated to TNM stage, tumor differentiation and lymphatic metastasis of gastric carcinomas, so detection of RACK1 may be of value in clinical application. The latest research progress on RACK1 in carcinogenic process of gastric cancer is summarized in this review.

**Subject words:** gastric cancer; malignant tumors; RACK1; biomarkers; diagnosis

胃癌是常见的恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>,发病率逐年升高<sup>[2]</sup>,每年全球胃癌新增发病人数近百万,居消化道恶性肿瘤发病率的第1位,死亡率居癌症总致死率的第2位<sup>[3,4]</sup>。早期胃癌通过胃镜彻底切除病变黏膜组织即可获得良好的治疗效果,5年生存率>90%,而进展期胃癌治疗效果和预后相对较差,5年生存率仅为24%<sup>[5,6]</sup>,因此胃癌早发现、早治疗是减少胃癌死亡率的关键。虽然胃镜检查是胃癌目前最可靠的筛查手段,但其昂贵的价格、患者的不适感和侵入性,不适合作为首选检查方法。目前外周血中可用的胃癌标志物主要有 AFP、CEA、CA125 和 CA19-9 等对于进展期胃癌诊断有较高的敏感性,而对于早期胃癌的诊断却无明显差异<sup>[7]</sup>。因此临床上迫切需要

找到新的与胃癌癌变相关的以及具有高度敏感性和特异性的分子标志物。

近年来研究发现,活化的蛋白激酶 C 受体-1(receptor for activation protein kinase C-1, RACK1)是一种细胞构架蛋白并且参与诸多细胞内信号通路的传导,RACK1 有助于使与其结合的蛋白质或者分子稳定在失活或者活化状态<sup>[8]</sup>。研究表明,RACK1 表达异常与许多肿瘤的发生发展相关,RACK1 作为胃癌等肿瘤诊断标志物的研究逐渐成为新的研究热点。

## 1 RACK1 的结构特点及作用机制

### 1.1 RACK1 的基因结构特点

RACK1 作为与蛋白激酶 C(PKC)相互作用的构架蛋白,最初是以 PKC  $\beta$  II 的受体被发现<sup>[8]</sup>,人类 RACK1 基因定位于第5号染色体(5q35.3),其 cDNA

**通讯作者:** 刘尚梅,主任医师,硕士生导师,硕士;国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院病理科,北京市朝阳区潘家园南里17号(100021);E-mail:liu\_shangmei@sina.com  
**收稿日期:** 2016-10-24; **修回日期:** 2016-12-14

全长 951bp, 编码的 RACK1 蛋白相对分子质量为 36 000。RACK1 含有 7 个内在螺旋桨结构的色氨酸-天冬氨酸 40(WD-40)重复序列, 是 G 蛋白  $\beta$  亚基的同源物, 在所有的真核细胞生物中高度保守<sup>[10,11]</sup>。在 RACK1 第 6 和第 7 个 WD 结构中, 因 D-A 样处缺少了典型的 GH 二肽结构, 而且第 7 个 WD 结构中的 B-C 折角处的门冬酰胺由 C 链上的一个精氨酸代替, 使得二者与前 5 个 WD 重复序列的结构大不相同, 由于这两个重复序列的存在, 维持了 RACK1 稳定的结构, 为其在各生化反应中充当脚手架蛋白提供了结构基础。由于其特殊的结构, RACK1 可与多种细胞内信号分子相互作用, 进而调节细胞的生长、迁移及分化等过程, 在细胞的生物反应过程中发挥着至关重要的作用。

## 1.2 RACK1 的作用及其机制

RACK1 通过不同的 WD40 位点能够结合多种激酶及受体, 在多种信号传导中发挥重要作用, 包括 PKC 信号通路、cAMP/PKA 信号通路、MAPK 信号通路及 Src 信号通路等, 进而在免疫应答及细胞生长、迁移与分化等细胞应答过程中发挥重要作用<sup>[12]</sup>。根据 RACK1 与配体蛋白结合后是否释放, 可将其微观作用分为两个方面: (1) RACK1 可结合多种胞浆蛋白或亚细胞结构<sup>[13]</sup>, 调控多条重要肿瘤侵袭转移信号通路, 亦可协调关键信号分子相互作用, 在肿瘤细胞功能活动中发挥重要作用<sup>[14,15]</sup>; (2) 对所结合酶活性的调控。如: RACK1 可与整合素  $\alpha$ 5 $\beta$ 1 结合, 遵循细胞外基质——整合素——细胞骨架的通路对细胞内的生化反应进行调节, 以发挥其在局灶粘着复合物中的脚手架蛋白作用<sup>[16]</sup>。RACK1 可与受体蛋白酪氨酸激酶 PTP $\mu$  相结合。以调控细胞间连接等<sup>[17]</sup>。从宏观角度来讲, RACK1 在很多疾病的形成及发展过程中也发挥作用。RACK1 可介导 PTK7-DSH 间的相互作用, 调控神经管的闭合, 从而影响神经系统的发育<sup>[18]</sup>。另外, 有研究表明, RACK1 在多种癌症中起到调节细胞增殖、凋亡和迁移的作用<sup>[19-22]</sup>。其表达异常与肿瘤的发生发展密切相关, 在大多数肿瘤如乳腺癌、非小细胞肺癌、肝癌、黑色素瘤等肿瘤中表达增加, 扮演着促癌基因的角色<sup>[23-26]</sup>。而 Deng 等<sup>[27]</sup>研究认为 RACK1 是胃癌的抑癌基因, 其在胃癌中低表达, 与肿瘤的浸润和低分化相关, 可能通过减少  $\beta$ -catenin 复合物解离激活 Wnt 信号通路

导致胃癌的发生。在众多研究中, RACK1 与各类肿瘤形成之间的关系成为近年来研究的热点。

## 2 RACK1 与胃癌

### 2.1 RACK1 与幽门螺杆菌感染在胃癌中的关系

大量研究表明幽门螺杆菌(Hp)感染对胃癌的发生发展存在显著影响, 有研究显示 Hp 感染人群胃癌的发病率是未感染人群的 6 倍<sup>[28]</sup>。WHO 也将其列为胃癌的 I 类致癌物。多项研究表明 Hp 感染根治者相对感染者的慢性萎缩性胃炎、肠化生、异型增生和胃癌的发病率显著减少, 提示 Hp 感染在胃癌的发生、发展中存在一定的作用<sup>[29-30]</sup>。目前认为胃癌多是由 Hp 感染等致病原导致的慢性炎症所引起的, 检测并分析 Hp 感染胃组织、正常组织以及胃癌组织之间 RACK1 的表达差异, 有助于明确 RACK1 在胃癌发生及进展过程中的机制和作用。Hayashi 等<sup>[31]</sup>研究认为, Hp 细胞毒素相关蛋白 A(CagA)在体内外均可以通过对蛋白组修饰和 DNA 甲基化等方式引起 *let-7* 基因异常的表现遗传沉默, 从而激活 Ras 信号通路导致胃癌发生, 表明 Hp 感染与胃癌的发生发展存在一定的联系。有研究表明 Hp 感染后在胃黏膜早期病变时可上调 RACK1 的表达。在 Hp 感染各病变阶段中 RACK1 会随着胃黏膜病变的进展而下降, Hp 感染阳性的患者 RACK1 的表达比 Hp 阴性患者高, 且 RACK1 在 Hp 相关的胃癌进展中呈下降趋势, 表明 Hp 感染在胃黏膜病变发生早期可诱导 RACK1 上调, 但是 RACK1 在胃癌中低表达。由于早期 Hp 感染后机体呈应激状态, 上调 RACK1, 持续 Hp 感染可下调 RACK1 的表达。

### 2.2 RACK1 与胃癌的关系

有研究发现 RACK1 在胃癌组织中呈低表达, 且其表达水平与肿瘤的分化程度和浸润深度显著相关<sup>[27,32]</sup>。RACK1 在胃癌组织中的表达量明显低于癌旁正常胃组织, 且表达水平高低与 TNM 分期、肿瘤的分化程度以及有无淋巴结转移有关。在体外实验中发现沉默 RACK1 后可促进胃癌细胞的侵袭; 在动物实验中通过过表达 RACK1 能显著减少裸鼠的成瘤率。进一步研究发现 RACK1 与糖原合成激酶 3 $\beta$  与  $\beta$ -链蛋白的相互作用, 从而稳定了  $\beta$ -链蛋白复合物, 促进  $\beta$ -链蛋白的降解。Wnt/ $\beta$ -catenin 通路是

Wnt 通路中最经典的通路,其调控异常时会影响细胞的生长、分化、增殖与迁移,从而导致肿瘤的发生<sup>[33,34]</sup>。RACK1 显著促进 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,并促进其核心分子  $\beta$ -catenin 的降解,使其信号通路的活化受到抑制。因此,RACK1 和  $\beta$ -catenin 蛋白的表达异常可能共同参与胃癌的发生发展,并影响胃癌的淋巴结转移。 $\beta$ -catenin 膜表达的缺失率随胃癌分化程度的降低而升高; $\beta$ -catenin 在Ⅲ~Ⅳ期胃癌标本中的膜表达缺失率明显高于Ⅰ~Ⅱ期胃癌标本;并且  $\beta$ -catenin 的膜表达缺失率也与有无淋巴结转移有关,有淋巴结转移组的膜表达缺失率明显高于无淋巴结转移组的膜表达缺失率。NF- $\kappa$ B 是炎症的潜在信号因子,研究发现其参与多种癌症的发生、进展<sup>[35-37]</sup>,有研究发现 NF- $\kappa$ B 与炎症致癌有密切关系<sup>[38]</sup>。Yong 等<sup>[39]</sup>研究发现 RACK1 在胃癌组织中表达显著减少,RACK1 的低表达增强了胃癌细胞的活性,反之过表达的 RACK1 抑制胃癌的发生,重要的是抑制 RACK1 的表达增强了 NF- $\kappa$ B 信号,表明 RACK1 负性调节前癌基因 NF- $\kappa$ B 的活性可抑制胃癌的发生、发展。Cheng 等<sup>[40]</sup>研究发现缺乏活化 RACK1 受体,通过增强 IL8 的自分泌,促进胃癌的转移,microRNA 分析证实 RACK1 调控了一系列的 microRNAs 的表达,且 RACK1 通过 miRNA-302c 调控 IL8 的表达和肿瘤侵袭。

### 3 研究前景展望

近年来 RACK1 成为胃癌等恶性肿瘤的研究热点,且大量研究均证实其为潜在胃癌的 TNM 分期、肿瘤的分化程度以及有无淋巴结转移相关的标志物,对胃癌的转移及患者预后的判断具有重要的参考意义。建立一种标准化 RACK1 的提取及检测方法以及观察指标是未来胃癌相关 RACK1 的一种研究趋势。尽管 RACK1 已被证明与胃癌的发生发展相关,但由于不同患者之间存在的个体差异,即使相同类型的胃癌,仅使用一个生物标志物作为确定其癌症状态的可靠性仍存在许多不确定性,几种肿瘤标志物联合 RACK1 可以有效地用于胃癌的诊疗,提高胃癌相关检查的阳性率。因此 RACK1 作为一种肿瘤标志物联合其它相关肿瘤标志物对应一种疾病的诊疗可能成为一种拥有更高灵敏度、特异性和

准确性的诊断工具。同时还可利用 RACK1 在胃癌的不同组织分型中表达水平不同这一特点进行胃癌的分型判断,为临床提供正确的诊疗策略,并为胃癌的治疗提供新的治疗靶点。另外,RACK1 的表达异常在幽门螺杆菌感染对胃癌的发生发展存在显著影响,因此,可通过检测 RACK1 的表达情况,以协助临床医生对胃癌诊断和治疗。

综上所述,随着分子生物学、基因工程、微生物学、临床免疫学和病理学等基础理论的发展及相关临床试验的研究进展,RACK1 的提取和检测方法将趋于标准化,将来 RACK1 可能会纳入胃癌常规检查项目,将其列入胃癌诊疗相关肿瘤标志物以提升胃癌癌变的形成机制、诊断、分型、预后判断及肿瘤治疗等诸多领域的研究。

### 参考文献:

- [1] Sedev A, Catenacci DV. Gastroesophageal cancer: focus on epidemiology, classification, and staging[J]. *Discov Med*, 2013, 16(87): 103-111.
- [2] Gomez SL, Noone AM, Lichtensztajn DY, et al. Cancer incidence trends among Asian American populations in the United States, 1990-2008[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105(15): 1096-1100.
- [3] Zheng RS, Zhang SM, Wu LY, et al. Report of incidence and mortality from china cancer registries in 2008[J]. *China Cancer*, 2012, 21(1): 1-12.
- [4] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistic[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69-90.
- [5] Catalano V, Labianca R, Beretta GD, et al. Gastric cancer[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2005, 54(3): 209-241.
- [6] Per J Nilsson, Boudewijn van Etten, Geke AP Hospers, et al. Short-course radiotherapy followed by neo-adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer—the RAPIDO trial[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 279.
- [7] He CZ, Zhang KH, Li Q, et al. Combined use of AFP, CEA, CA125 and CA19-9 improve the sensitivity for the diagnosis of gastric cancer[J]. *BMC gastroenterology*, 2013, 13: 87.
- [8] Namikawa T, Kobayashi M, Kitagawa H, et al. Early gastric cancer with widespread duodenal invasion within the mucosa[J]. *Dig Endosc*, 2010, 22(3): 223-227.
- [9] Ron D, Chen CH, Caldwell J, et al. Cloning of an intracellular receptor for protein kinase C: a homolog of the beta subunit of G proteins[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91(3): 839-843.
- [10] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide[J]. *J Pathol*, 1999, 189(1): 12-19.

- [11] McCahill A, Warwieker J, Bolger GB, et al. The RACK1 scaffold protein: a dynamic cog in cell response mechanisms[J]. *Mol Pharmacol*, 2002, 62(6): 1261–1273.
- [12] Adams DR, Ron D, Kiely PA. RACK1, a multifaceted scaffolding protein: Structure and function[J]. *Cell Commun Signal*, 2011, 9: 22.
- [13] Yoon HM, Ryu KW, Nam BH, et al. Is the new seventh AJCC/UICC staging system appropriate for patients with gastric cancer[J]. *J Am Coll Surg*, 2012, 214(1): 88–96.
- [14] Shi S, Deng YZ, Zhao JS, et al. Rack1 promotes non-small lung cancer tumorigenicity through activating Sonic hedgehog signaling pathway[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(11): 7845–7858.
- [15] Bird RJ, Baillie GS, Yarwood SJ. Interaction with receptor for activated C-kinase 1 (RACK1) sensitizes the phosphodiesterase PDE4D5 towards hydrolysis of cAMP and activation by protein kinase C [J]. *Biochem J*, 2010, 432(1): 207–216.
- [16] Kiely PA, Baillie GS, Lynch MJ, et al. Tyrosine 302 in RACK1 is essential for insulin-like growth factor-I-mediated competitive binding of PP2A and beta1 integrin and for tumor cell proliferation and migration[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(34): 22952–22961.
- [17] Mourtou T, Hellberg CB, Burden-Gulley SM, et al. The PTPmu protein-tyrosine phosphatase binds and recruits the scaffolding protein RACK1 to cell-cell contacts[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276: 14896–14901.
- [18] Wehner P, Shnitsar I, Urlaub H, et al. RACK1 is a novel interaction partner of PTK7 that is required for neural tube closure[J]. *Development*, 2011, 138: 1321–1327.
- [19] Hu F, Tao Z, Wang M, et al. RACK1 promoted the growth and migration of the cancer cells in the progression of esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(6): 3893–3899.
- [20] Li JJ, Xie D. RACK1, a versatile hub in cancer [J]. *Oncogene*, 2015, 34(15): 1890–1898.
- [21] Shen F, Yan C, Liu M, et al. RACK1 promotes prostate cancer cell proliferation, invasion and metastasis[J]. *Mol Med Rep*, 2013, 8(4): 999–1004.
- [22] Wu J, Meng J, Du Y, et al. RACK1 promotes the proliferation, migration and invasion capacity of mouse hepatocellular carcinoma cell line in vitro probably by PI3K/Rac1 signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2013, 67(4): 313–319.
- [23] Cao XX, Xu JD, Xu JW, et al. RACK1 promotes breast carcinoma migration/metastasis via activation of the RhoA/Rho kinase pathway[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 126(3): 555–563.
- [24] Nagashio R, Sato Y, Matsumoto T, et al. Expression of RACK1 is a novel biomarker in pulmonary adenocarcinomas[J]. *Lung Cancer*, 2010, 69(1): 54–59.
- [25] Egidy G, Jule S, Bosse P, et al. Transcription analysis in the MeLiM swine model identifies RACK1 as a potential marker of malignancy for human melanocytic proliferation [J]. *Molecular Cancer*, 2008, 7: 34.
- [26] Bourd-Boittin K, Le Pabic H, Bonnier D, et al. RACK1, a new ADAM12 interacting protein. Contribution to liver fibrogenesis[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(38): 26000–26009.
- [27] Deng YZ, Yao F, Li JJ, et al. RACK1 suppresses gastric tumorigenesis by stabilizing the beta-catenin destruction complex[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(4): 812–823.
- [28] González CA, Megraud F, Buissonniere A, et al. Helicobacter pylori infection assessed by ELISA and by immunoblot and noncardia gastric cancer risk in a prospective study: the Eurgast-EPIC project [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(5): 1320–1324.
- [29] You WC, Brown LM, Zhang L, et al. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2006, 98(14): 974–983.
- [30] Leung W, Lin S, Ching J, et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on Helicobacter pylori eradication[J]. *Gut*, 2004, 53(9): 1244–1249.
- [31] Hayashi Y, Tsujii M, Jun W, et al. CagA mediates epigenetic regulation to attenuate let-7 2 expression in Helicobacter pylori-related carcinogenesis[J]. *Gut Online*, 2013, 62(11): 1536–1546.
- [32] Liu AN, Zhu ZH, Chang SJ, et al. Twist expression associated with epithel-mesenchymal transition in gastric cancer [J]. *Mol Cell Biochem*, 2012, 367(1–2): 195–203.
- [33] Loganc Y, Nusse R. The Wnt signaling pathway in development and disease[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2004, 20: 781–810.
- [34] Sareddy GR, Challa S, Panigrahi MA. Wnt/beta-catenin/Tcf signaling pathway activation in malignant progression of rat glioma as induced by transplacental N-Ethyl-N-N nitrosourea exposure[J]. *Neurochem Res*, 2009, 34(7): 1278–1288.
- [35] Xia Y, Shen S, Verma IM. NF-κB, an active player in human cancers[J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(9): 823–830.
- [36] Tkach KE, Oyler JE, Altan-Bonnet G. Cracking the NF-κB code[J]. *Sci Signal*, 2014, 7(313): pe5.
- [37] Nagel D, Vincendeau M, Eitelhuber AC, et al. Mechanisms and consequences of constitutive NF-κB activation in B-cell lymphoid malignancies [J]. *Oncogene*, 2014, 33(50): 5655–5665.
- [38] Karin M, Cao Y, Greten FR, et al. NF-kappaB in cancer: from innocent bystander to major culprit[J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(4): 301–310.
- [39] Yong ZX, Wan LM, Ji MM, et al. Receptor for activated protein kinase C 1 suppresses gastric tumor progression through nuclear factor-κB pathway[J]. *Indian J Cancer*, 2015, 52(3): E172–E175.
- [40] Chen L, Min L, Wang X, et al. Loss of RACK1 promotes metastasis of gastric cancer by inducing a miR-302c/IL8 signaling loop[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(18): 3832–3841.