

吞噬细胞运动蛋白在肿瘤诊断及预后中的研究进展

李勇瑜, 宋 健

(海南省肿瘤医院, 海南 海口 570312)

摘 要: 吞噬细胞运动蛋白(engulfment and cell mobility, ELMO)家族是一类介导细胞吞噬和运动的跨膜蛋白质, 其在进化上高度保守。近年研究表明 ELMO 的异常表达参与肝癌、卵巢癌、乳腺癌及神经胶质瘤等恶性肿瘤的侵袭和转移过程, 具有潜在的肿瘤诊断及预后价值。全文就 ELMO 家族与肿瘤的发生发展关系作一论述, 并探讨 ELMO 基因甲基化在肿瘤早期诊断中的作用。

主题词: 吞噬细胞运动蛋白; 恶性肿瘤; 侵袭; 转移; 甲基化

中图分类号: R73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2021)07-0579-07

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.07.B012

Research Progress of Engulfment and Cell Mobility in the Diagnosis and Prognosis of Tumor

LI Yong-yu, SONG Jian

(Hainan Cancer Hospital, Haikou 570312, China)

Abstract: Engulfment and cell mobility family is a class of transmembrane proteins that mediate cell phagocytosis and motility, and remain highly conserved throughout evolution. In recent years, studies have been indicated that the abnormal expression of ELMO is involved in the progression of invasion and metastasis of malignancies, including liver cancer, ovarian cancer, breast cancer and glioma. And it has potential diagnostic and prognostic value of tumors. This article reviews the relationship between ELMO family and the occurrence and development of tumors, and explores the potential values of ELMO methylation in the early diagnosis and prognosis of tumors.

Subject words: engulfment and cell mobility; malignancy; invasion; metastasis; methylation

一项关于胃癌患者术后生存报告显示, 50% 术后患者一旦出现肿瘤远处转移, 5 年生存率低于 10%, 证实了肿瘤的侵犯转移一定程度上导致患者生存期缩短^[1]。因此, 明确肿瘤转移机制对延长肿瘤患者生存期及改善预后具有重要意义。近年来, 随着肿瘤分子生物学的深入研究, 发现吞噬细胞运动蛋白(engulfment and cell mobility, ELMO)家族不仅与肿瘤细胞侵袭、转移有关, 还与肿瘤临床分期及预后关系密切。

1 吞噬细胞运动蛋白的概述

ELMO 是一类跨膜蛋白质的总称, 2001 年 Gu-

基金项目: 海南省科技厅社会发展重点研发项目(ZDYF2017118)

通信作者: 宋健, 主任, 主任医师, 硕士生导师, 博士; 海南省肿瘤医院 消化内科, 海南省海口市秀英区长滨西四街 6 号(570312);
E-mail: songjian0532@sina.com

收稿日期: 2020-10-14; **修回日期:** 2020-12-01

mienny 等^[2]研究秀丽隐杆线虫中发现 ELMO 与 CED-12 基因同源, Geisbrecht 等^[3]则进一步证实了 CED-12 基因介导细胞的吞噬及迁移作用。随着 ELMO 家族逐渐被研究学者所认知, East 等^[4]发现人类的 ELMO 蛋白家族由 6 个成员组成, 分为 ELMOs(ELMO1、ELMO2、ELMO3) 和 ELMODs(ELMOD1、ELMOD2、ELMOD3), 前者约为后者两倍长, ELMOs 结构域包含 DUF3661、ELMO 及 Pleckstrin homology (PH), 而 ELMODs 与 ELMOs 之间唯一相同序列仅在于 ELMO 结构域内, 且 ELMO 的 DUF3661 和 PH 结构域在不同的真核生物中高度保守。ELMO 蛋白是 Ras 相关 C3 肉毒素底物(Ras-related C3 botulinum toxin substrate, Rac)信号通路中的重要一环, 但由于其缺乏催化活性, 常作为协同分子参与细胞吞噬、迁移等过程。例如, Rho 家族的鸟苷酸转换因子(guanine exchange factors, GEFs) Dock1, 鉴于其相对分子质量

为 Dock180, 又称为 Dock180。ELMO/Dock180 复合物的形成是激活 Rac 必不可少的步骤。ELMO 通过两种作用方式实现 Dock180 的活化, 一是与 Dock180 的 SH 结构域竞争性结合, 破坏其 SH 与 DHR2 结构域构成的闭合环; 二是与 Dock180 的 α 螺旋区结合, 增强其 GEF 活性^[5]。此外, 有研究表明, 在表皮生长因子、Crk 蛋白和黏附依赖性信号的刺激下, Dock180 泛素化增强, 而 ELMO1 可以抑制 Dock180 泛素化, 导致 Dock180 水平升高, 进而活化 Rac^[6]。

2 吞噬细胞运动蛋白的细胞生物学功能

ELMO 蛋白家族主要定位于细胞质, 且广泛表达于哺乳动物细胞中^[4]。目前研究表明, ELMO 蛋白在机体中能发挥多种生物学效应, 如参与细胞迁移、黏附、凋亡及吞噬等过程, 其中以 ELMO1 最常见, ELMO2、ELMO3 相关研究较少。

2.1 细胞迁移

趋化因子与 G 蛋白偶联受体 (G-protein-coupled receptor, GPCR) 结合可诱导 G 蛋白解离成 $G\beta\gamma$ 与 $G\alpha i$ 两部分, 同时催化 ELMO1- $G\beta\gamma$ 形成并介导 ELMO1 膜转运, 在胞膜上形成 ELMO1/Dock180 复合物且激活小 GTP 酶 Rac, 最终调节肌动蛋白细胞骨架以实现细胞趋化、迁移^[5]。ELMO3 是细胞迁移过程中 Rac 的重要上游调节因子, 研究者发现转录因子 CDX2 和 SP1 可以作用于 ELMO3 富含 GC 序列的转录活性区域, 其区域位于 -270bp 和 -31bp 之间, 调节 ELMO3 启动子活性促进细胞迁移作用^[7]。此外, Li 等^[8]通过趋化因子 CXCL12 及其受体 CXCR4 结合, 可触发异体三聚体 Gi 蛋白激活, 建立 $G\alpha i2$ -ELMO1/Dock180-Rac1/Rac2 层联网络通路, 促进肌动蛋白聚合、迁移和侵袭。

上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 是上皮细胞过渡成间充质细胞的过程, 可增强细胞的迁移能力^[9]。据相关研究报道^[10], 胶质瘤组织和细胞中的 IL-8 高于相应的癌旁组织及正常胶质细胞, IL-8 可通过与 CXCR1 受体结合激活 Rac1 促进肿瘤细胞的侵袭, 另发现 IL-8 可通过 ELMO1-NF- κ B-Snail 信号通路的激活, 促进胶质瘤细胞间质转化, 强化细胞的侵袭性。

2.2 细胞黏附

Toret 等^[11]研究 Madin-Darby 犬肾细胞时发现 ELMO2/Dock180 复合物通过募集和扩散 E-钙黏蛋白, 介导细胞间连接与分离, 有助于协调细胞从强黏附到迁移的转换。研究表明, GPR124 的异位表达能通过细胞伪足的形成介导慢性淋巴细胞白血病细胞黏附, 同时, 证实了 GPR124-ELMO-Dock180 和 GPR124-ITSN1 可激活 Rac 和 Cdc42, 促进内皮细胞黏附^[12]。Weng 等^[13]创新性构建 ELMO2-RAE 超螺旋体结构, 分别由 N 端到 C 端的 RBD 结构域、ARR 结构域和 ELMO 结构域组成, ELMO-RBD 与 ELMO-RAE 皆能有效识别脑特异性血管生成抑制剂 (brain-specific angiogenesis inhibitor, BAI) C-端尾部的保守片段, 进而招募 Dock 激活 RhoGTP 酶, 调控依赖肌动蛋白的细胞骨架促进细胞黏附。

2.3 细胞凋亡

Schäker 等^[14]研究发现, ELMO1/Dock180 作为 Netrin-1/Unc5 的下游级联信号, 可激活 Rac1/PAK/AKT 信号通路保护内皮细胞免受凋亡, 在血管生成过程中稳定内皮细胞调控血管生成。此外, 通过激活 ELMO1 与神经元接合器 FE65 的 N 末端区域相互作用, 招募 Dock180, 可活化 Rac1 介导的神经轴突生长, 同时, 敲除 FE65-ELMO1-Dock180 复合物中的 Dock180 可影响神经突起细胞的凋亡^[15]。在肺动脉高压模型中, 通过激活胞外腺苷受体介导的 Gi/ELMO1/Rac1/PKA 信号通路, 能增强肺动脉血管内皮细胞屏障的保护作用, 其主要与腺苷依赖的细胞骨架重排、肌动蛋白激活及细胞骨架连接蛋白调节细胞骨架蛋白失活有关^[16]。

2.4 其他功能

脑血管生成抑制剂 1 (brain angiogenesis inhibitor 1, BAI1) 是一种受体, 由其保守的 I 型血小板反应蛋白重复序列特异性识别凋亡细胞。当沙门氏菌和志贺氏菌侵入细胞时, ELMO1/Dock180 复合物可作为吞噬受体 BAI1 的下游信号激活 Rac 发挥凋亡细胞清除作用, 介导巨噬细胞对革兰氏阴性菌的吞噬作用, 并直接影响宿主对感染的反应^[17]。ELMO1 还可增强核定位的 Med31 (中介体复合体 31) 在细胞质中泛素化表达, 通过观察沙门氏菌感染期间的吞噬细胞, 发现两者共表达时可促白细胞介素 IL-10、IL-33 的表达^[18]。最新研究探索了 ELMO1

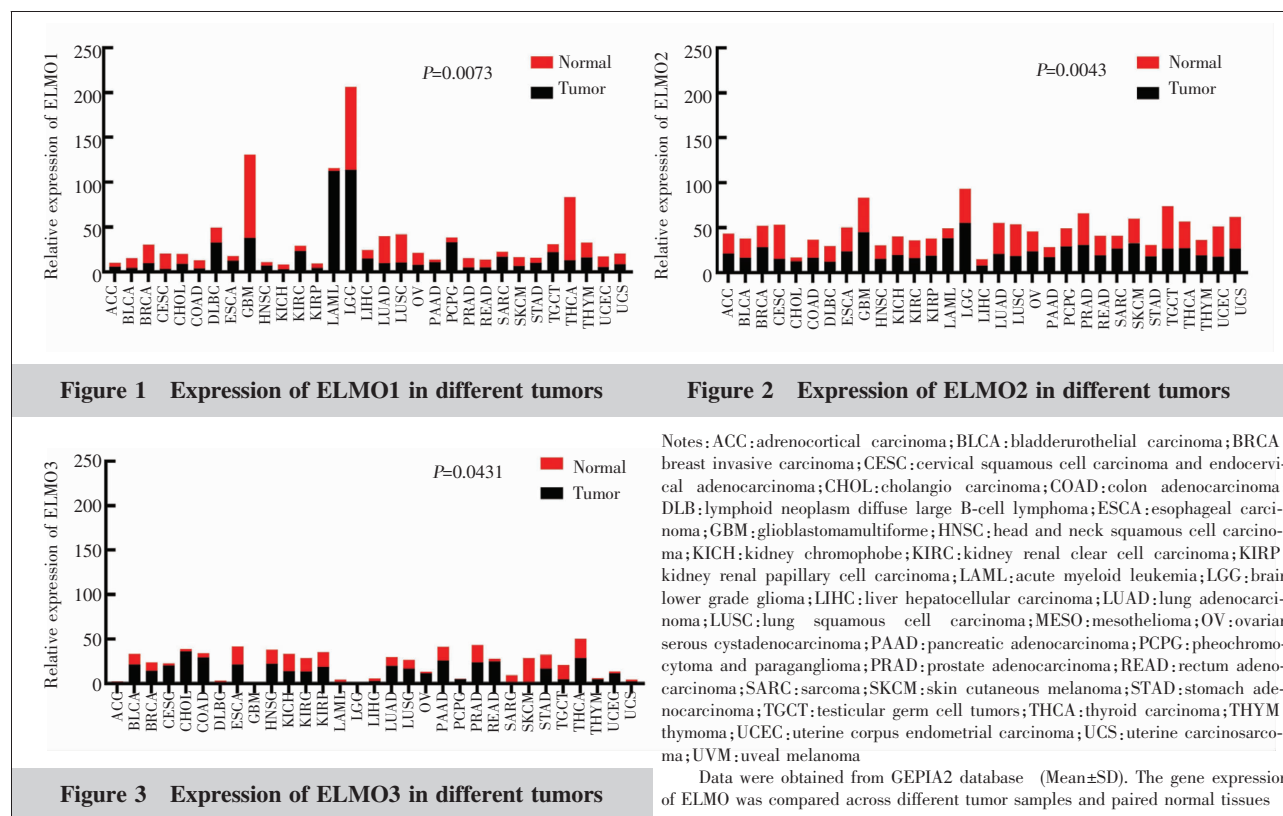
功能新领域, 鉴于抑制巨噬细胞发育可导致神经元数减少, 而周围髓鞘保持完整, 但在 ELMO 突变株中, ELMO1 可独立于巨噬细胞活性通过活化 Rac1 调节斑马鱼外周神经元数量和髓鞘形成, 但其具体的机制仍需进一步研究^[19]。ELMO1 表达增加可抑制血小板聚集, 主要与其作为血小板糖蛋白 VI (Glycoprotein VI, GPVI) 通路的下游分子有关, 通过活化 RhoGTP 酶负性调节 GPVI, 能减少血栓形成; 反之, ELMO1 缺乏增强血小板功能, 在体内具有重要的止血作用^[20]。

3 吞噬细胞运动蛋白在肿瘤中的研究进展

ELMO 蛋白在肿瘤细胞侵袭、转移中扮演着重要角色, 这主要与肌动蛋白聚合、细胞骨架张力变化及细胞黏附等作用有关。目前研究表明 ELMO 在肿瘤中的异常表达与临床分期密切相关, 预期可作为肿瘤的诊断及预后评估分子。不同类型的 ELMO 在不同肿瘤中的表达与作用方式也有所不同 (Figure 1~3)。

3.1 ELMO1 表达与肿瘤的关系

研究发现 BAMBI 和 ELMO1 在肝癌组织表达水平升高, 并通过小 RNA 测序技术测定肝癌组织中 miR-HCC2 (microRNAs-HCC2) 表达同样高于癌旁组织, 将 miR-HCC2 直接靶向作用于 BAMBI 和 ELMO1 的 3'UTR 可明显上调其表达水平, 且促进波形纤维蛋白表达及降低 E-钙黏蛋白表达, 加速细胞周期进程, 增强 EMT 转换, 促进肝细胞癌细胞的生长、迁移和转移^[21]。长链非编码 RNAs (long non-coding RNAs, lncRNAs) 已被证实许多肿瘤中异常表达, 研究通过逆转录定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 方法检测新近发现的 ELMO1-AS1 (巨噬细胞相关 lncRNA-ELMO1 反义 RNA-1) 在肝癌中的表达情况, 发现 ELMO1-AS1 在肝癌组织中显著性下调, 而 ELMO1-AS1 高表达与治疗效果相关, 并采用 Kaplan-Meier 生存分析和 Cox 回归分析显示其高表达水平与生存率明显相关, 表明 ELMO1-AS1 具有作为肝癌独立预后生物标志物的潜力。不仅如此, ELMO1-AS1 高表达可抑制细胞的增殖、迁移、侵袭和吞噬, ELMO1 可能是 ELMO1-AS1 的作用靶点, 具体机制仍需进一步研究^[22]。研究利用 Western blot 分析和



qRT-PCR 方法检测三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 中 ELMO1 和 Dock1 的表达情况, 发现其 mRNA 和蛋白表达均升高, 并在 ER/PR/Her-2 均阴性的 MDA-MB-231 细胞中下调 Dock1 和 ELMO1, 可抑制细胞迁移、侵袭, 降低 Rac1 的活性, 证实了 Dock1 和 ELMO1 下调抑制了 TNBC 上皮细胞通过 RhoA/Rac1 途径的迁移和侵袭^[23]。Marks 等^[24]采用 Western-blot 分析和免疫荧光法检测野生型、Flo1、Dock2 高拷贝、OACM5.1c、ELMO1 高拷贝、SK-GT-4 及食管腺癌细胞中 Dock2 和 ELMO1 的表达, 结果显示 SK-GT-4 细胞质中 ELMO1 的含量最高, 与野生型细胞相比, IGF-1 与 EGF 刺激 ELMO1 高拷贝的细胞迁移更快, 而敲除 *ELMO* 基因后将降低迁移能力, 药物抑制 Dock2 可导致细胞脱离, 证实了 Dock2 和 ELMO1 在食管腺癌细胞迁移和侵袭中的潜在重要性。在卵巢癌的研究中, 研究者通过分别检测卵巢癌、卵巢良性病变患者及健康对照组的血清标本, 发现 ELMO1 在卵巢癌患者中呈高表达, 且与病变程度呈正相关, 特异性为 71.67%、灵敏度为 72.00%, 提示 ELMO1 对卵巢癌的诊断及临床分期具有重要意义。联合血清癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原 (carbohydrate antigen 125, CA125)、糖类抗原 72-4 (carbohydrate antigen 72-4, CA72-4) 表达水平更有助于提高诊断率^[25]。另有研究表明, ELMO1 在胃癌组织及胃癌细胞系中的表达量升高, 其中胃癌细胞株以 SGC7901 最为明显, 沉默后可抑制胃癌细胞侵袭与转移^[26]。横纹肌肉瘤有胚胎型 (ERMS) 和肺泡型 (ARMS) 两种组织学亚型, 研究者发现 ARMS 细胞中的 ELMO1 表达水平较高, 通过敲除 *ELMO1* 基因可抑制其细胞转移, 并挑战性地证实了中孔二氧化硅纳米颗粒 (mesoporous silica nanoparticles) 可增强作用于 ELMO1 的 siRNA 的作用, 有效降低细胞的侵袭能力^[27]。Wang 等^[28]也研究发现 ELMO1 在高级别浆液性卵巢癌组织中呈高表达, 沉默该基因后 ELMO1 与 Dock180 的表达均受抑制, 从而降低 Rac1-GTP 水平, 促使细胞集落形成和侵袭能力下降。此外, 研究者们还发现 ELMO1 在甲状腺癌、脑胶质细胞瘤中异常表达, 其中甲状腺癌中呈低表达作为潜在的诊断分子, 而脑胶质细胞瘤中呈高表达同样具有增强细胞移动、侵袭能力^[29-30]。

3.2 ELMO2 表达与肿瘤的关系

研究显示, *ELMO2* 是 miR-195-5p 靶向基因, 经 IL-17 诱导的胃癌细胞 AGS 可负调控 miR-195-5p 表达, 予转染内源性 miR-195-5p 后发现 miR-195-5p 表达水平升高, 使 IL-17 诱导胃癌细胞的侵袭迁移活力下降, 而上调 *ELMO2* 表达后 miR-195-5p 转染细胞的细胞侵袭能力再次恢复, 证实了 miR-195-5p 是靶向作用于 *ELMO2* 的负调控信号分子^[31]。研究发现胰腺癌细胞株 PANC-1、AsPC-1 中 *ELMO2* 表达升高, 敲除 *ELMO2* 基因抑制胰腺癌细胞的趋化、迁移、侵袭和 F-肌动蛋白聚合, 同时, 免疫共沉淀实验验证趋化因子 CXCL12 触发依赖 Gαi2 的 *ELMO2* 实现膜转位^[32]。仲耀等^[33]通过对比 41 例胃癌与癌旁组织标本, 发现 *ELMO2* 在胃癌组织中的阳性表达率为 85.4%, 显著性高于癌旁组织, 且有淋巴结转移者比无淋巴结转移者表达量高, 沉默 *ELMO2* 高表达的 SGC7901 和 BGC823 胃癌细胞, 明显抑制胃癌细胞增殖、迁移、侵袭的生物学功能。在关于乳腺癌的报道中, Abu-Thuraia 等^[34]同样证实了敲除 *ELMO2* 基因可抑制乳腺癌细胞的侵袭、转移能力。不同于 *ELMO2* 在肿瘤中的相关研究, Mehawej 等^[35]通过分析 1 例“雷蒙综合征” (Roman syndrome) 的患儿病例, 发现该患儿家族均有智力低下、癫痫等相似的临床症状, 经对该家族成员进行全外显子组测序研究, 发现在患者的 *ELMO2* 基因位点 p.I606S 中存在一个新的纯合子错义突变, 该发现有利于鉴别关于 *ELMO2* 功能缺失突变所致的原发性骨内血管畸形或骨内血管瘤。

3.3 ELMO3 表达与肿瘤的关系

非小细胞肺癌以易早期淋巴结转移为特点, 已有研究表明 *ELMO3* 在非小细胞肺癌中呈高表达^[36], Pan 等^[37]进一步发现在人非小细胞肺癌组织中环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 明显高表达于相应的癌旁正常组织, *ELMO3* 与 COX-2 表达呈正相关。通过建立 Lewis 肺癌 (LLC) 小鼠模型, 发现 *ELMO3* 基因敲除可抑制 LLC 细胞的 EMT 转化、黏附和转移, 经予选择性 COX-2 抑制剂 Parecoxib 后可降低 LLC 细胞和 LLC 小鼠 *ELMO3*、EMT 的表达, 结果显示, COX-2 抑制剂通过降低 *ELMO3* 表达而抑制肺癌生长与转移, 有望成为非小细胞肺癌的靶向药物。研究报道, 乳腺癌组织中 *ELMO3* 与 FOXK1 均呈高

表达,且两者呈正相关,并与患者的TNM分期、淋巴结转移有关,生存分析显示两者高表达可缩短患者生存期,具有潜在的预后评估价值^[38]。Kotowski等^[39]在硬腭小涎腺癌中发现ELMO3表达水平升高,选取46例患者进行分析,研究显示85%患者ELMO3染色呈阳性表达,ELMO3高表达与患者的生存期呈负相关,与复发率呈正相关,可作为新的评估硬腭小涎腺癌的预后标志物。此外,ELMO3在头颈部鳞状细胞癌、早期喉癌中均有阳性表达,患者的总体生存率皆有所降低^[40-41]。另有研究发现,ELMO3在胃癌、结直肠癌组织中的表达升高,敲除ELMO3基因可抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移^[42-43]。

4 ELMO 甲基化异化在肿瘤早期诊断中的潜在价值

DNA甲基化是近年的研究热点,也是最常见的表观遗传学修饰。DNA甲基化是指DNA甲基转移酶转移SAM-甲基到CpG岛胞嘧啶5'端的过程。多项研究表明,DNA甲基化异化是肿瘤发生的共性事件,其改变可发生于早期阶段,有望成为肿瘤早期诊断的靶标^[44]。研究报道,通过对比慢性非萎缩性胃炎、慢性萎缩性胃炎及胃癌患者组织和胃液中的ELMO1基因启动子区甲基化情况,其阳性率分别为0、20.0%、93.3%和0、10.0%、76.7%,而早期胃癌和中晚期胃癌患者则分别为86.7%、100%和73.3%、80.0%,两组无显著性差异($P>0.05$),提示ELMO1甲基化能提高胃癌的早诊率^[45]。鉴于脑胶质母细胞瘤的强侵袭性及部位限制,早期诊断有利于改善患者预后,研究纳入经手术、放疗和辅助化疗标准治疗的患者,分别检测肿瘤组织中ELMO1、ELMO2、ELMO3的启动子区甲基化水平,结果显示ELMO1、ELMO2呈低甲基化,ELMO3呈高甲基化,但其改变对患者的总体生存无明显意义,表明ELMO基因启动子甲基化对脑胶质母细胞瘤的早期诊断及预后价值较弱^[46]。结直肠癌作为常见恶性肿瘤,力寻便捷可靠无创的早期诊断标志物广受关注,研究检测136例粪便样本中结直肠癌患者组的ELMO1、RIMS1、IKZF1基因甲基化,阳性率分别是80%、85%、80%,联合阳性检出率为90%,对比结直肠腺瘤组与正常对照组有显著性差异;结直肠癌组ELMO1、RIMS1、

IKZF1基因甲基化与传统粪便潜血筛查试验差异显著,提示三种基因甲基化对结直肠癌的早筛有一定价值^[47]。研究发现,在内镜活检标本中检测IRF4、ELMO1、CLIP4和MSC基因启动子区甲基化水平及基因组甲基化指数,结果显示无肠上皮化生胃炎组(平均值5.74,95%CI:4.97~6.50),胃炎伴肠上皮化生组(平均值4.81,95%CI:3.77~5.84)及胃癌组(平均值3.38,95%CI:2.82~3.94),即基因组甲基化指数与胃癌组织学进展呈负相关,而IRF4、ELMO1、CLIP4和MSC基因甲基化水平随组织学严重程度加深而增加,对于胃癌的早期诊断及预测具有明显价值^[48]。Anderson等^[49]同样证实了ELMO1、ZNF569及C13orf18基因甲基化异化在胃癌患者组织及外周血中的特异性分别为92%~100%和95%。以上研究说明ELMO基因甲基化在肿瘤的早期诊断中有一定价值,尤其是ELMO1对胃癌的早期诊断具有明显意义。关于ELMO基因甲基化在各种肿瘤中的研究仍不多,其对肿瘤的调控机制仍然不明确,ELMO/Dock/Rac信号通路促进肿瘤细胞增殖、侵袭、迁移仍需进一步探索。

综上所述,ELMO作为肿瘤Rac等信号通路中的重要分子,通过与Dock180等分子相互作用,参与Rac的活化在肿瘤的发生发展中发挥着重要作用。ELMO基因启动子甲基化的深度研究对肿瘤早期诊断及预后有一定意义。

参考文献:

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] Gumienny TL, Brugnera E, Tosello-Tramont AC, et al. CED-12/ELMO, a novel member of the Crk II/Dock180/Rac pathway, is required for phagocytosis and cell migration[J]. Cell, 2001, 107(1): 27-41.
- [3] Geisbrecht ER, Haralalka S, Swanson SK, et al. Drosophila ELMO/CED-12 interacts with myoblast city to direct myoblast fusion and ommatidial organization[J]. Dev Biol, 2008, 314(1): 137-149.
- [4] East MP, Bowzard JB, Dacks JB, et al. ELMO domains, evolutionary and functional characterization of a novel GTPase-activating protein (GAP) domain for Arf protein family GTPases[J]. J Biol Chem, 2012, 287(47): 39538-39553.
- [5] Wang Y, Xu X, Pan M, et al. ELMO1 directly interacts with Gβγ subunit to transduce GPCR signaling to rac1 activation in chemotaxis[J]. J Cancer, 2016, 7(8): 973-983.

- [6] Makino Y, Tsuda M, Ichihara S, et al. ELMO1 inhibits ubiquitylation of Dock180[J]. *J Cell Sci*, 2006, 119(5):923–932.
- [7] Coskun M, Boyd M, Olsen J, et al. Control of intestinal promoter activity of the cellular migratory regulator gene ELMO3 by CDX2 and SP1 [J]. *J Cell Biochem*, 2010, 109(6):1118–1128.
- [8] Li HY, Yang L, Fu H, et al. Association between Gxi2 and ELMO1/Dock180 connects chemokine signalling with rac activation and metastasis[J]. *Nat Commun*, 2013, 4:1706.
- [9] Acloque H, Adams MS, Fishwick K, et al. Epithelial-mesenchymal transitions; the importance of changing cell state in development and disease[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(6):1438–1449.
- [10] Zhang B, Shi L, Lu S, et al. Autocrine IL-8 promotes F-actin polymerization and mediate mesenchymal transition via ELMO1-NF- κ B-Snail signaling in glioma[J]. *Cancer Biol Ther*, 2015, 16(6):898–911.
- [11] Toret CP, Collins C, Nelson WJ. An Elmo-Dock complex locally controls Rho GTPases and actin remodeling during cadherin-mediated adhesion[J]. *J Cell Biol*, 2014, 207(5):577–587.
- [12] Hernández-Vásquez MN, Adame-García SR, Hamoud N, et al. Cell adhesion controlled by adhesion G protein-coupled receptor GPR124/ADGRA2 is mediated by a protein complex comprising intersectins and Elmo-Dock[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(29):12178–12191.
- [13] Weng ZF, Situ CH, Lin L, et al. Structure of BAI1/ELMO2 complex reveals an action mechanism of adhesion GPCRs via ELMO family scaffolds[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):51.
- [14] Schäker K, Bartsch S, Patry C, et al. The bipartite rac1 guanine nucleotide exchange factor engulment and cell motility 1/dedicator of cytokinesis 180 (ELMO1/dock180) protects endothelial cells from apoptosis in blood vessel development [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(10):6408–6418.
- [15] Li W, Tam K MV, Chan WWR, et al. Neuronal adaptor FE65 stimulates rac1-mediated neurite outgrowth by recruiting and activating ELMO1[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(20):7674–7688.
- [16] Verin AD, Batori R, Kovacs-Kasa A, et al. Extracellular adenosine enhances pulmonary artery vasa vasorum endothelial cell barrier function via Gi/ELMO1/Rac1/PKA-dependent signaling mechanisms[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2020, 319(1):183–193.
- [17] Das S, Owen KA, Ly KT, et al. Brain angiogenesis inhibitor 1 (BAI1) is a pattern recognition receptor that mediates macrophage binding and engulfment of gram-negative bacteria[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(5):2136–2141.
- [18] Mauldin JP, Lu M, Das S, et al. A link between the cytoplasmic engulfment protein Elmo1 and the mediator complex subunit Med31[J]. *Curr Biol*, 2013, 23(2):162–167.
- [19] Mikdache A, Fontenas L, Albadri S, et al. ELMO1 function, linked to rac1 activity, regulates peripheral neuronal numbers and myelination in zebrafish[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(1):161–177.
- [20] Patel A, Kostyak J, Dangelmaier C, et al. ELMO1 deficiency enhances platelet function[J]. *Blood Adv*, 2019, 3(4):575–587.
- [21] Yi JY, Fan YJ, Zhang L, et al. MiR-HCC2 up-regulates BAMBI and ELMO1 expression to facilitate the proliferation and EMT of hepatocellular carcinoma cells[J]. *J Cancer*, 2019, 10(15):3407–3419.
- [22] Luo T, Chen M, Zhao Y, et al. Macrophage-associated lncRNA ELMO1-AS1: a novel therapeutic target and prognostic biomarker for hepatocellular carcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12:6203–6216.
- [23] Liang YY, Wang SS, Zhang Y. Downregulation of Dock1 and Elmo1 suppresses the migration and invasion of triple-negative breast cancer epithelial cells through the RhoA/Rac1 pathway[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(3):3481–3488.
- [24] Marks B, May F. The role of Dock2 and ELMO1 in oesophageal adenocarcinoma cell migration[J]. *Int J Surg*, 2018, 55(Suppl1):S4.
- [25] 何军, 叶锐剑, 何兰. 联合检测 CEA、CA125、CA72-4 和 ELMO1 在卵巢癌诊断的应用研究[J]. *标记免疫分析与临床*, 2018, 25(6):867–870.
- He J, Ye RJ, He L, et al. Application of combined detection of CEA, CA125, CA72-4 and ELMO1 in the diagnosis of ovarian cancer [J]. *Labeled Immunoassays and Clinical Medicine*, 2018, 25(6):867–870.
- [26] 郭称明, 彭会云, 高典, 等. ELMO1 在胃癌细胞侵袭和迁移中的作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2017, 33(5):782–787.
- Guo CM, Peng HY, Gao D, et al. The role of ELMO1 in the invasion and migration of gastric cancer cells [J]. *Chinese Journal of Pathophysiology*, 2017, 33(5):782–787.
- [27] Huang XY, Townley H. Knock-down of ELMO1 in paediatric rhabdomyosarcoma cells by nanoparticle mediated siRNA delivery[J]. *Nanobiomedicine*, 2016, 3:4.
- [28] Wang J, Dai JM, Che YL, et al. ELMO1 helps dock180 to regulate rac1 activity and cell migration of ovarian cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24(5):844–850.
- [29] Pfeifer A, Wojtas B, Oczko-Wojciechowska M, et al. Molecular differential diagnosis of follicular thyroid car-

- cino ma and adeno ma based on gene expression profiling by using formalin-fixed paraffin-embedded tissues[J]. BMC Med Genomics, 2013, 6: 38.
- [30] Jarzynka MJ, Hu B, Hui KM, et al. ELMO1 and Dock180, a bipartite rac1 guanine nucleotide exchange factor, promote human glioma cell invasion[J]. Cancer Res, 2007, 67 (15): 7203–7211.
- [31] 钟晨, 张丽翠, 朱美意. miR-195-5p 靶向调控 ELMO2 抑制 IL-17 诱导的胃癌细胞 AGS 侵袭和迁移[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(9): 1063–1068.
- Zhong C, Zhang LC, Zhu MY. MiR-195-5p targeted regulation ELMO2 inhibits the invasion and migration of IL-17-induced gastric cancer cell AGS[J]. Chinese Journal of Immunology, 2020, 36(9): 1063–1068.
- [32] Wang YC, Li HY, Li F. ELMO2 association with Gαi2 regulates pancreatic cancer cell chemotaxis and metastasis [J]. PeerJ, 2020, 8: e8910.
- [33] 仲耀. ELMO2 在胃癌侵袭与转移运动中的作用研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2018.
- Zhong Y. The role of ELMO2 in the invasion and metastasis of gastric cancer[D]. Nanchang: Nanchang University, 2018.
- [34] Abu-Thuraia A, Gauthier R, Chidiac R, et al. Axl phosphorylates Elmo scaffold proteins to promote rac activation and cell invasion[J]. Mol Cell Biol, 2015, 35 (1): 76–87.
- [35] Mehawej C, Hoischen A, Farah RA, et al. Homozygous mutation in ELMO2 may cause ramon syndrome [J]. Clin Genet, 2018, 93(3): 703–706.
- [36] Søres S, Daugaard IL, Sørensen BS, et al. Hypomethylation and increased expression of the putative oncogene ELMO3 are associated with lung cancer development and metastases formation[J]. Oncoscience, 2014, 1(5): 367–374.
- [37] Pan CL, Zhang Y, Meng QH, et al. Down regulation of the expression of ELMO3 by COX2 inhibitor suppresses tumor growth and metastasis in non-small-cell lung cancer [J]. Front Oncol, 2019, 9: 363.
- [38] 邓素华. 乳腺癌组织中 ELMO3, FOXK1 的表达及其临床意义[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(4): 744–751.
- Deng SH. Expression of ELMO3, FOXK1 and its clinical significance in breast cancer tissue [J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2019, 39(4): 744–751.
- [39] Kotowski U, Kadletz L, Schneider S, et al. ELMO3-a negative prognostic marker in minor salivary gland carcinoma [J]. Pathol Oncol Res, 2019, 25(2): 585–591.
- [40] Haymerle G, Kadletz L, Wiebringhaus R, et al. ELMO3 predicts poor outcome in T1 laryngeal cancer[J]. Clin Otolaryngol, 2017, 42(6): 1181–1186.
- [41] Kadletz L, Heiduschka G, Wiebringhaus R, et al. ELMO3 expression indicates a poor prognosis in head and neck squamous cell carcinoma—a short report[J]. Cell Oncol, 2017, 40(2): 193–198.
- [42] Hu Y, Yu, QF, Zhong Y, et al. Silencing ELMO3 inhibits the growth, invasion, and metastasis of gastric cancer [J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 3764032.
- [43] Peng HY, Yu QF, Shen W, et al. Knockdown of ELMO3 suppresses growth, invasion and metastasis of colorectal cancer[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(12): 2119.
- [44] Kim M, Costello J. DNA methylation: an epigenetic mark of cellular memory[J]. Exp Mol Med, 2017, 49(4): e322.
- [45] 宋健, 黎萍, 袁桂红, 等. ELMO1 基因甲基化检测在胃癌早期诊断中的价值[J]. 世界华人消化杂志, 2019, 27(17): 1055–1061.
- Song J, Li P, Yuan GH, et al. The value of the ELMO1 gene methylation test in the early diagnosis of gastric cancer [J]. World Chinese Journal of Digestology, 2019, 27(17): 1055–1061.
- [46] Michaelsen SR, Aslan D, Urup T, et al. DNA methylation levels of the ELMO gene promoter CpG islands in human glioblastomas[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(3): 679.
- [47] 夏晨静. 粪便 DNA 甲基化检测在结直肠癌早期筛查中的应用[D]. 南京: 南京医科大学, 2019.
- Xia CJ. Application of fecal DNA methylation detection in early screening for colorectal cancer[D]. Nanjing: Nanjing Medical University, 2019.
- [48] Pirini F, Noazin S, Jahuiria-Arias MH, et al. Early detection of gastric cancer using global, genome-wide and IRF4, ELMO1, CLIP4 and MSC DNA methylation in endoscopic biopsies[J]. Oncotarget, 2017, 8(24): 38501–38516.
- [49] Anderson BW, Suh YS, Choi B, et al. Detection of gastric cancer with novel methylated DNA markers: discovery, tissue validation, and pilot testing in plasma[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24 (22): 5724–5734.