

蛋白多糖(Glypican)在癌症中的角色

蛋白多糖(Proteoglycans,PGs)是一种含有长而不分硫支共价结合重复二糖长链的糖蛋白。酸乙酰肝素蛋白多糖(HSPGs)是含有硫酸乙酰肝素(HS)粘多糖(GAG)链的蛋白多糖。该物质在细胞中和细胞外基质(ECM)中含量丰富,并在发育和病理生理学中发挥多种作用 1。HSPG 作为生长因子和成形成素(morphogen)的共受体,可调节 ECM 中的信号分子及创伤处聚集的趋化因子的稳态和分布,调节细胞粘附和运动,影响细胞内的膜运输 2。HSPG 分为三类:分泌型的细胞外基质蛋白多糖、跨膜型的黏结蛋白多糖(Syndecan)和 GPI 连接的 Glypican1,2。在哺乳动物中已鉴定出六种 glypican(GPC1-6),每种都含有一个 60-70kDa 的蛋白核心,并通过糖基磷脂酰肌醇(GPI)锚定在细胞膜上,因其球形结构而被限制在 HS 型 GAG 附着位点上 1-3。

由于 glypican 作为共受体可以易化配体和受体的结合并有效降低所需配体的浓度,因此 glypican 在肿瘤环境中表达 4。Glypican-1、-3、-5 都与肿瘤发生过程相关,主要影响生长因子信号传导和细胞增殖。GPC1 在人类神经胶质瘤和神经胶质瘤起源的细胞株中表达增加,可以增强碱性 FGF (FGFb) 信号传导和有丝分裂发生 5。在胰腺和乳腺癌细胞中, GPC1 同样过量产生,从而影响了 FGF 和肝素结合的类 EGF 信号传导 6,7。在胰腺癌细胞中,反义 GPC1 能降低肿瘤在体内的形成 8。另外, GPC5 也具有增强肿瘤细胞增殖的能力,其上调与一种恶性骨骼肌肿瘤——横纹肌肉瘤(rhabdomyosarcoma)的发生及其细胞增殖提高密切相关。它的机制与 GPC5 介导的碱性 FGF、肝细胞生长因子(HGF)和 Wnt-1 活性相关 9。

Glypican-3 在肿瘤发生中的作用并不是一目了然。一方面, GPC3 在肝细胞肿瘤发生中过量表达并促进其生长 10,11。在此过程中 GPC3 削弱 FGF 和骨形态发生蛋白-7 (BMP-7) 的信号表达,却刺激经典的 Wnt 信号的传导 10,11。另一方面,下调 GPC3 功能促进 HepG2 肝癌细

胞生长,而且 GPC3 在间皮瘤、卵巢癌和乳腺癌细胞株中通常也处于沉默状态 3,12。从对 Simpson-Golabi-Behmel 综合症的临床研究来看, GPC3 可能扮演抑制细胞增殖的角色。该病患者 GPC3 蛋白没有功能,表现出许多异常,如出生前及出生后的生长过度以及易患某些恶性肿瘤 13。

HS 链上带负电的硫酸根与配体上的碱性氨基酸相互作用将生长因子以 HS 固定住似乎不足以解释 glypican 在生长因子介导的信号转导中的作用。例如,硫酸根的分步和数量影响 FGF 受体 2c 与硫酸乙酰肝素相互作用,该过程需要 2-O-和 6-O-硫酸根残基同时出现 14。还有证据显示,HS 链并不是所有蛋白多糖活动所必须的,蛋白多糖可通过其蛋白核心直接与生长因子相互作用 1,3。另外,分泌型的 glypican 可能通过与其膜整合型不同的机制发生作用 3。尽管如此,蛋白多糖对生长因子信号的调控使 glypican (及其它多聚糖)成为癌症治疗中极具吸引力的研究对象 4。

参考文献:

1. Bishop, J.R et al. (2007) Nature

446:1030.

2. Kirkpatrick, CA. & S. B. Selteck (2007)
J. Cell Sci. 120:1829.

3. Fimus, J. (2001) Glycobiology 11:19R.

4. Fuster, M. M. & J. D. Esko (2005) Nat Rev
Cancer 5:526

5. Su, G. et al. (2006) Am. J. Pathol.
168:2014. *

6. Kleeff J. et al. (1998) J. Clin. Invest
102:1662.

7. Matsuda, K. et al. (2001) Cancer Res.
61:5562. *

8. Kleeff, J. et al. (1999) Pancreas 19:281.

9. Williamson, D. et al. (2007) Cancer Res.
67:57. *

10. Midrikawa, Y. et al. (2003) Int J. Cancer
103:455. *

11. Capurro, M. L. et al. (2005) Cancer Res
65:6245. *

12. Sung, Y. K. et al. (2003) Exp. Mol. Med.
35:257. *

13. Jakubovic, B. D. & S. Jothy (2007) Exp
Mol. Pathol. 82:184.

14. Pye, D. A. et al. (1998) J. Biol. Chem.
273:22936. *

15. Rosenberg, R. D. et al. (1997) J. Clin.
Invest. 100:567.

16. Vengelters, M. et al. (1999) J. Biol
Chem. 274:26968.

注：* 标记表示所标参考文献引用了 R&D
Systems 的产品