

· 综 述 ·

Wnt5a 促进黑素瘤的侵袭转移*

李 焱¹, 王大林¹, 武 贇¹综述, 杨 劲², 郭海英^{2Δ}审校

(第三军医大学: 1. 学员旅五队; 2. 基础部细胞生物学教研室, 重庆 400038)

关键词: Wnt5a; 黑素瘤; 侵袭转移

doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2013. 19. 042

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)19-2285-03

Wnt 蛋白家族是一系列高度保守的分泌性的糖蛋白, 目前已发现了 19 种 Wnt 蛋白。不同的 Wnt 蛋白具有独特的分泌方式并在胚胎发育、肿瘤形成中发挥着不同的功能。Wnt 蛋白可分为两类: 经典 Wnt 蛋白(Wnt3a)和非经典 Wnt 蛋白(Wnt5a、Wnt11), 他们分别激活经典 Wnt 信号途径和非经典的 Wnt 信号途径^[1]。经典 Wnt 信号途径也称为 Wnt/ β -catenin 信号途径, Wnt 蛋白通过与受体结合, 使得胞质中的 β -catenin 稳定累积并入核, 调控靶基因的转录^[2]。非经典 Wnt 信号途径通常不依赖 β -catenin 信号的积累, 而是通过其他方式转导信号, 如 Wnt/ Ca^{2+} 途径、平面细胞极性(planar cell polarity, PCP)途径、Wnt/JNK 途径^[3]。Wnt5a 作为一种典型的非经典 Wnt 蛋白, 受到了众多研究人员的青睐, 尤其是其在肿瘤方面的作用。

黑素瘤是由异常黑素细胞过度增生引起的皮肤肿瘤, 恶性程度极高, 占皮肤肿瘤死亡病例的极大部分。黑素瘤之所以恶性程度高, 与其侵袭转移是密不可分的, 大量研究证明, Wnt5a 与黑素瘤细胞的侵袭转移有密切的联系^[4-6]。

1 Wnt5a 介导的信号途径

Wnt5a 作为一种非经典 Wnt 蛋白有其特殊之处: 既能激活非经典 Wnt 信号途径也能对经典 Wnt 信号途径产生一定的作用。

1.1 与酪氨酸激酶受体结合促进非经典 Wnt 信号途径的产生 酪氨酸激酶受体(ROR2)为一种孤立的酪氨酸酶受体, 可与 Wnt5a 结合形成 Wnt5a/ROR2 复合物, 从而引发下游信号分子[如: 蛋白激酶 C(PKC)、JNK、 Ca^{2+} 等]的激活, 进而产生 Wnt/ Ca^{2+} 途径、Wnt/PCP 途径等非经典途径。研究表明, Wnt/ Ca^{2+} 途径在黑素瘤的侵袭转移过程中发挥了重要作用^[7]。

1.2 抑制经典 Wnt 信号途径 经研究证实, Wnt5a 也能够抑制经典 Wnt 信号途径。Topol 等^[8]发现 Wnt5a 能够通过促进 β -catenin 的降解, 起到抑制经典 Wnt 途径的作用。也有研究表明, Wnt5a/ROR2 途径虽然对胞内 β -catenin 的总量没有直接影响, 但能够调节 β -catenin 酪氨酸磷酸化以及 β -catenin 从细胞质到细胞核的迁移, 进而降低核内 β -catenin 的量, 抑制经典 Wnt 信号途径^[9]。

2 Wnt5a 对黑素瘤侵袭转移的调节作用

黑素瘤是一种起源于痣细胞和黑素细胞的恶性肿瘤。黑素瘤在世界范围内发病率逐年增高, 恶性程度高, 早期易发生淋巴和血道转移, 预后差。目前对于黑素瘤的分子发生机制研究有所深入, 而 Wnt5a 在黑素瘤的侵袭转移方面有较大的

作用。

2.1 Wnt5a 促进黑素瘤细胞的侵袭转移 黑素瘤是一种高度恶性的肿瘤, 具有比较强的侵袭转移能力, 已有研究表明, Wnt5a 能够促进黑素瘤细胞的侵袭转移。Da Forno 等^[10]发现, 在黑素瘤的发展过程中 Wnt5a 的表达也有所增加, 并且 Wnt5a 表达增加与黑素瘤的转移有较大的关系, 因此有学者认为 Wnt5a 表达上调是皮肤黑素瘤发生的特异性标志^[11]。有研究发现, Wnt5a 可通过上调 PKC 以及影响细胞支架重建, 而促进黑素瘤细胞的侵袭转移^[12-13]。此外, Wnt5a 在下调肿瘤相关抗原的表达时, 能够增加黑素瘤在体内的转移^[14]。

2.2 Wnt5a 促进黑素瘤细胞侵袭转移的机制 目前, 对 Wnt5a 和黑素瘤细胞侵袭力的研究比较多, Wnt5a 促进黑素瘤细胞侵袭转移的机制主要包括以下几个方面。

2.2.1 Wnt5a/ROR2 通路促进黑素瘤细胞的侵袭转移

Wnt5a/ROR2 信号通路首先是 ROR2 受体在网格蛋白的作用下发生内陷作用, 并与 Wnt5a 组成复合体^[15], 进而在蛋白激酶 C 的作用下发生磷酸化, 促进下游信号分子的激活^[16]。利用组织微阵列方法分析发现, 转移性黑素瘤细胞中 ROR2 的表达是显著增加的, 而下调 ROR2 能够抑制 Wnt5a 信号对其转移的促进作用; 此外, 增加 Wnt5a 的表达也能够上调 ROR2 受体的水平^[15]。

细丝蛋白 A 是一种细胞骨架蛋白, 能促进黑素瘤细胞的迁移。Weeraratna 等^[12]进一步研究发现, 黑素瘤细胞中细丝蛋白 A 的表达与 Wnt5a 的水平呈正相关; 并且, Wnt5a/ROR2 信号通路通过激活钙蛋白酶 1, 诱导细丝蛋白 A 的分裂增多, 从而通过细胞骨架的重构提高黑素瘤侵袭转移^[7]。研究证明, Wnt3a 介导的 Wnt/ β -catenin 经典通路可促进黑素瘤细胞增殖, 但对其侵袭转移的作用很小^[17]。相反, Wnt5a/ROR2 途径能够降低胞内 β -catenin 的量从而抑制 Wnt 经典途径, 并对黑素瘤细胞的侵袭转移起到促进作用^[11]。

2.2.2 Wnt5a 通过调节细胞之间的黏附作用促进黑素瘤细胞侵袭转移 研究发现, Wnt5a 调节细丝蛋白的分裂能够使外围细胞离开, 说明 Wnt5a 对细胞黏附有调节作用^[11]。并且, Weeraratna 等^[12]研究发现 Wnt5a 的过表达能够增加黑素瘤的细胞黏附, 同时也能够增加黑素瘤的侵袭转移, 说明黑素瘤的侵袭作用不是单个细胞的转移, 而是通过多个黑素瘤细胞相互黏附, 共同转移而实现的, 目前认为, 黑素瘤侵袭的方式有两种: (1)变形虫似的侵袭, 这种侵袭不依赖蛋白酶, 并且不包括 CD44 分子; (2)间质形成似的侵袭, 这种侵袭包括上皮-间质转化(EMT)、MMP-2 的激活分泌和 CD44 的增加^[18]。

2.2.3 Wnt5a 通过调节细胞骨架的变构促进黑素瘤的侵袭转移 黑素瘤细胞中 Wnt5a 的异常表达能够导致肌动蛋白的变化^[12],微点阵分析 Wnt5a 过度表达能够导致细胞骨架蛋白(如波形蛋白)的变化,这些细胞骨架蛋白的变化能够使细胞形状由圆钝向不规则转变^[11]。此外,Witze 等^[19]阐明 Wnt5a 能够通过黑素瘤细胞黏附分子(MCAM)的再分布调整黑素瘤细胞的转移方向,使之受基质细胞源性因子 12(CXCL12)的趋化,从而使黑素瘤细胞发生转移。

2.2.4 Wnt5a 通过调节 MART1 的表达调节黑素瘤的侵袭和转移 黑素瘤抗原(MART1)是黑素瘤细胞上的一种肿瘤相关抗原,能够被淋巴细胞(CTL)所识别,从而通过免疫途径抑制黑素瘤细胞的侵袭和转移。通过微点阵分析得出,高表达 Wnt5a 和低表达 MART1 的黑素瘤细胞更具有自主运动的特性^[20]。而 MART1 的表达受到了磷酸化的信号转导与转录活化因子 3(STAT3)的抑制,即 STAT3 的磷酸化程度增高会降低黑素瘤细胞中 MART1 的表达。研究表明,Wnt5a 能够通过激活 PKC 进而促进 STAT3 磷酸化,即 Wnt5a 通过激活 PKC 降低了黑素瘤细胞 MART1 的表达,通过此种途径,Wnt5a 的表达有助于黑素瘤细胞逃避免疫攻击,进而起到促进黑素瘤侵袭和转移的作用^[14]。另外,Wnt5a 能够通过增加 IL-6 影响 MART1 的表达,进而促进黑素瘤细胞的侵袭转移^[20]。

2.2.5 其他 O'Connell 等^[21]的研究发现,Wnt5a 处理过的黑素瘤细胞中非糖化的 IV 型胶原酶(MMP-2)的分泌量有明显的增加,而 MMP-2 的增加有助于黑素瘤细胞间基质的降解,从而起到促进黑素瘤细胞侵袭转移的作用。另外,肝磷脂蛋白聚糖(HSPG)能够增强 Wnt5a 的信号作用^[22],HSPGs 在细胞表面有磷脂酰肌醇聚糖和多配体聚糖两种类型^[23],HSPG 中多配体聚糖 1 和 4 与细胞转移有关,相反,抑制 HSPG 合成酶后能够发现黑素瘤细胞侵袭力降低,从而说明 Wnt5a 对黑素瘤侵袭力的正向调节作用^[22]。

2.3 Wnt5a 信号通路可以作为黑素瘤治疗的靶点 研究发现,在免疫治疗过程中,抑制 Wnt5a 的表达能够增加免疫治疗的效果^[11]。由于 Wnt5a/ROR2 信号通路在黑素瘤细胞的侵袭转移中发挥了重要作用,而 ROR2 作为 Wnt5a 的受体,在治疗中是一个理想靶点^[24]。Jenei 等^[25]在体外对黑素瘤应用 Wnt5a 抑制剂,也显示 Wnt5a-ROR2 通路可能是恶性黑素瘤治疗的靶点。然而,对于黑素瘤,当前的治疗方法并没有想象中的那样有效,这可能与肿瘤之间的异质性有关,有些靶点能够强有力的抑制肿瘤进展,有些却效果不佳,有些甚至促进肿瘤恶变^[11]。因此,在 Wnt5a 信号通路中寻找有效的靶点仍是目前治疗黑素瘤的研究重点。

3 结 语

经典 Wnt 信号途径和非经典 Wnt 信号途径在黑素细胞发展黑素瘤细胞过程中起到了复杂多样的作用,经典途径主要用于黑素细胞的生长、分化和肿瘤的发生,而非经典途径主要在肿瘤的后期被激活。Wnt5a 主要通过抑制经典途径和激活非经典途径对黑素瘤的发生发展起作用。当前,Wnt5a 作为黑素瘤治疗的一个靶点逐渐被研究者所重视,利用此靶点寻求某种药物制剂从而抑制黑素瘤的转移将是人们关注的重点。

参考文献:

[1] Kikuchi A, Yamamoto H, Kishida S. Multiplicity of the interactions of Wnt proteins and their receptors [J]. Cell Signal, 2007, 19(4): 659-671.

[2] Macdonald BT, Tamai K, He X. Wnt/beta-catenin signaling: components, mechanisms, and diseases [J]. Dev Cell, 2009, 17(1): 9-26.

[3] Gordon MD, Nusse R. Wnt signaling: multiple pathways, multiple receptors, and multiple transcription factors [J]. J Biol Chem, 2006, 281(32): 22429-22433.

[4] Pourreyron C, Reilly L, Proby C, et al. Wnt5a Is strongly expressed at the leading edge in non-melanoma skin cancer, forming active gradients, while canonical wnt signalling is repressed [J]. PLoS One, 2012, 7(2): e31827.

[5] O'Connell MP, Weeraratna AT. A spoonful of sugar makes the melanoma go: the role of heparan sulfate proteoglycans in melanoma metastasis [J]. Pigment Cell Melanoma Res, 2011, 24(6): 1133-1147.

[6] Jenei V, Sherwood V, Howlin J, et al. A t-butylloxycarbonyl-modified Wnt5a-derived hexapeptide functions as a potent antagonist of Wnt5a-dependent melanoma cell invasion [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(46): 19473-19478.

[7] O'Connell MP, Fiori JL, Baugher KM, et al. Wnt5A Activates the Calpain-Mediated Cleavage of Filamin A [J]. J Invest Dermatol, 2009, 129(7): 1782-1789.

[8] Topol L, Jiang XY, Choi H, et al. Wnt-5a inhibits the canonical Wnt pathway by promoting GSK-3-independent beta-catenin degradation [J]. J Cell Bio, 2003, 162(5): 899-908.

[9] Yuan Y, Niu CC, Deng G, et al. The Wnt5a/Ror2 noncanonical signaling pathway inhibits canonical Wnt signaling in K562 cells [J]. Int J Mol Med, 2011, 27(1): 63-69.

[10] Da Forno PD, Pringle JH, Hutchinson P, et al. WNT5A expression increases during melanoma progression and correlates with outcome [J]. Clin Can Res, 2008, 14(18): 5825-5832.

[11] O'Connell MP, Weeraratna AT. Hear the Wnt Ror: how melanoma cells adjust to changes in Wnt [J]. Pigment Cell Melanoma Res, 2009, 22(6): 724-739.

[12] Weeraratna AT, Jiang Y, Hostetter G, et al. Wnt5a signaling directly affects cell motility and invasion of metastatic melanoma [J]. Cancer Cell, 2002, 1(3): 279-288.

[13] Dissanayake SK, Wade M, Johnson CE, et al. The Wnt5A/protein kinase C pathway mediates motility in melanoma cells via the inhibition of metastasis suppressors and initiation of an epithelial to mesenchymal transition [J]. J Bio Chem, 2007, 282(23): 17259-17271.

[14] Dissanayake SK, Olkhanud PB, O'Connell MP, et al. Wnt5A regulates expression of tumor-associated antigens in melanoma via changes in signal transducers and activators of transcription 3 phosphorylation [J]. Cancer Res, 2008, 68(24): 10205-10214.

[15] O'Connell MP, Fiori JL, Xu M, et al. The orphan tyrosine kinase receptor, ROR2, mediates Wnt5A signaling in metastatic melanoma [J]. Oncogene, 2010, 29(1): 34-44.

[16] Kani S, Oishi I, Yamamoto H, et al. The receptor tyrosine kinase Ror2 associates with and is activated by casein ki-

nase I epsilon [J]. J Biol Chem, 2004, 279 (48): 50102-50109.

- [17] Chien AJ, Moore EC, Lonsdorf AS. Activated Wnt/ β -catenin signaling in melanoma is associated with decreased proliferation in patient tumors and a murine melanoma model [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106 (4): 1193-1198.
- [18] Parii M, Taddei ML, Bianchini F, et al. EphA2 reexpression prompts invasion of melanoma cells shifting from mesenchymal to amoeboid-like motility style [J]. Cancer Res, 2009, 69(5): 2072-2081.
- [19] Witze ES, Litman ES, Argast GM, et al. Wnt5a control of cell polarity and directional movement by polarized redistribution of adhesion receptors [J]. Science, 2008, 320 (5874): 365-369.
- [20] Dissanayake SK, Yang S, Rhode MJ, et al. Wnt5a regulates Mart1 expression via increases in IL-6 [J]. Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting, 2005, 46: 1441.
- [21] O'connell MP, French AD, Leotlela PD, et al. Assaying Wnt5A-Mediated Invasion in Melanoma Cells [M]. VIN-

CAN E. Methods Molecular Biol, 2008: 243-253.

- [22] O'connell MP, Fiori JL, Kershner EK, et al. Heparan Sulfate Proteoglycan Modulation of Wnt5A Signal Transduction in Metastatic Melanoma Cells [J]. J Biol Chem, 2009, 284(42): 28704-28712.
- [23] Lopes CC, Dietrich CP, Nader HB. Specific structural features of syndecans and heparan sulfate chains are needed for cell signaling [J]. Braz J Med Biol Res, 2006, 39(2): 157-167.
- [24] Zuidervaart W, Pavey S, Van Nieuwpoort RA, et al. Expression of Wnt5a and its downstream effector beta-catenin in uveal melanoma [J]. Melanoma Res, 2007, 17(6): 380-386.
- [25] Jenei V, Sherwood V, Howlin J, et al. A t-butylloxycarbonyl-modified Wnt5a-derived hexapeptide functions as a potent antagonist of Wnt5a-dependent melanoma cell invasion [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106 (46): 19473-19478.

(收稿日期: 2012-12-08 修回日期: 2013-04-15)

• 综 述 •

阿尔茨海默病的现状及护理干预进展

胡春碧 综述, 杨波[△] 审校

(重庆市精神卫生中心老年二科 401147)

关键词: 阿尔茨海默病; 现状; 护理

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2013.19.043

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)19-2287-03

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 又称老年痴呆症, 是一种进行性发展的神经退行性疾病, 临床表现为认知功能和记忆功能不断恶化, 日常生活能力进行性减退, 并有各种神经精神症状和行为障碍。其病因多样发病机制复杂。随着全球人口老龄化加快, AD 患者逐渐增多将对世界各国社会经济及公共卫生系统造成深远影响。目前对 AD 尚缺乏特异的治疗手段, 而积极护理对延缓患者病情发展、提高生活质量尤为重要。故本文将对 AD 的现状 & 护理干预作一综述。

1 AD 的现状

1.1 全球面临 AD 患者快速增长的严峻考验 目前全球人口老龄化日益严重, 而 AD 的发病率随着年龄的增长也逐渐增加, 据不完全统计, 65 岁以上人群中患重度老年性痴呆者达 5% 以上, 而到 80 岁, 就上升到 15%~20%^[1-2]。国际 AD 协会 (ADI) 研究发现, 全世界目前患有 AD 或其他痴呆性疾病的人数有 3 600 万, 而到 2050 年该数字将达到 11 500 万, 其中 2 430 万人患有 AD, 每年新增病例约 460 万, 即每 7 秒钟新增 1 个 AD 病例^[3]。而中国 2006 年 65 岁及以上老年人口已达 1.34 亿, AD 患病率为 4.8%, 据此估计, 中国痴呆人数已近 800 万, 到本世纪中叶时, 中国 AD 患者人数将接近 2 000 万^[1]。AD 目前已成为全球老年人继冠心病、肿瘤和卒中之后的第四

位主要死亡原因^[3-4]。

1.2 AD 的影响 AD 已经成为全球最常见的痴呆类型, 也是全世界最致残和最累赘的疾病之一, 是国家财政和家庭花费的主要负担^[5]。由此而迅猛增加的医疗需求和照料负担必将对社会经济发展产生重要影响^[6-7]。除了 AD 患者人数增加外, 其他因素也会加剧其对社会和经济影响, 这些因素包括城市化、从大家庭到核心家庭的发展趋势以及由此造成独居的老年人数的增加^[8-9]。照料这些人的能力将取决于各种正式和非正式的照料服务。然而目前许多国家特别是发展中国家还未做好充分准备为痴呆患者及其家庭照料者提供优质的健康和保健服务, 而该病患者人数逐渐增多的严峻形势将来可能对这些国家的公共卫生系统造成毁灭性的影响^[10]。目前中国面临 AD 的诸多挑战: 痴呆是老龄化的结果而非疾病结果的传统观念; 由于文化程度及背景原因从而否认该疾病并对其有病耻感; 专业照顾者培训不足, 社会对家庭照顾者支持度不够; 由于政策有限导致与 AD 相关的人力资源和财政资源不足; 各个地区用于疾病诊疗、照护相关设施分配不均等^[11]。因此, 提高中国公众的疾病意识和防治水平, 是中国医疗保健服务体系和经济社会发展急需解决的重大问题^[12-13]。

1.3 AD 的药物疗法策略 目前, AD 的药物疗法策略主要由