

尿激酶型纤溶酶原激活物和 p38 促丝裂原 激活蛋白激酶信号通路与头颈肿瘤侵袭

钟旖综述 王丽 陈新明审校
(武汉大学口腔医院病理科 武汉 430079)

[摘要] 细胞外基质降解是肿瘤侵袭的前提,尿激酶型纤溶酶原激活物(uPA)在其降解过程中发挥着重要的作用,p38 促丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)信号通路可通过对 uPA 的调节参与肿瘤的侵袭。本文就 uPA 和 p38MAPK 信号通路在头颈肿瘤的发生和侵袭中的作用作一综述。

[关键词] 头颈肿瘤;尿激酶型纤溶酶原激活物;p38 促丝裂原激活蛋白激酶信号通路

[中图分类号] R 780.2 [文献标志码] A [doi] 10.3969/j.issn.1673-5749.2011.03.034

Urokinase-type plasminogen activator and p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway in the invasion of head and neck tumor ZHONG Yi, WANG Li, CHEN Xin-ming. (Dept. of Pathology, College of Stomatology, Wuhan University, Wuhan 430079, China)

[Abstract] The degradation of extracellular matrix is an important prerequisite in tumor oncogenesis and invasion. Studies have shown that urokinase-type plasminogen activator(uPA) plays an important role in the degradation of extracellular matrix. It has been suggested that p38 mitogen-activated protein kinase(MAPK) signaling pathway can be involved in tumor invasion by regulating uPA expression. In this article, the research of p38MAPK-signaling pathway and uPA in the invasion of head and neck tumor are reviewed.

[Key words] head and neck tumor; urokinase-type plasminogen activator; p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway

肿瘤侵袭由细胞因子或生长因子严格调节,需要肿瘤相关蛋白水解酶的表达,从而使肿瘤细胞通过对基膜和细胞外基质的附着、黏附和侵袭来穿透细胞和基质屏障。尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase-type plasminogen activator, uPA)在诸多肿瘤组织和循环血中的高表达与肿瘤的病理特点和预后相关。uPA 受促丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)家族成员 p38MAPK 信号通路的调节。

1 uPA 在头颈肿瘤侵袭中的作用

uPA 是一种丝氨酸蛋白酶,由成纤维细胞、单核细胞、中性粒细胞、上皮细胞和肿瘤细胞合成。uPA 以无活性的单链酶原形式分泌,经纤溶酶和组织蛋白酶激活后在赖氨酸¹⁵⁸处裂解成由二硫键连接的双链而活化。其 A 链(轻链)的一个氨

基末端片段(amino-terminal fragment, ATF),包含 kringle 区和表皮生长因子样区域,ATF 可介导 uPA 及其受体(uPAR)的结合;B 链(重链)包含丝氨酸蛋白酶活性区域,可将纤溶酶原转化成纤溶酶。纤溶酶可直接或者间接地激活基质金属蛋白(matrix metalloproteinase, MMP),从而降解细胞外基质和层粘连蛋白、纤连接蛋白、纤维蛋白聚糖、型胶原等基膜成分。在包括头颈肿瘤在内的多种肿瘤中,uPA 促进肿瘤的侵袭和转移,并与其预后相关^[1]。

uPA 在头颈肿瘤的研究主要集中在上皮源性肿瘤,并显示 uPA 与其侵袭有明确的作用,但是与其他肿瘤侵袭性的关系还有待证实。在有淋巴结转移的口腔鳞状细胞癌中,MMP-1、MMP-3 和 uPA 的表达量增高,即三者起着预测颈部淋巴结转移风险的作用^[2]。在 uPA 和或纤溶酶原激活物抑制剂(plasminogen activator inhibitor, PAI)-1 表达量增高的患者中,肿瘤的复发率均增高;因此在口腔鳞状细胞癌中,uPA/PAI-1 的表达量是

[收稿日期] 2010-08-18; [修回日期] 2010-12-16

[作者简介] 钟旖(1985—),女,江西人,硕士

[通讯作者] 陈新明, Tel: 027-87686229

一个可靠的预后指标，有助于预后差的患者在手术切除后辅助治疗的选择^[3]。uPA 和 uPAR 可与跨膜蛋白相互作用，从而调控多个信号传导通路和影响多种细胞行为。在口腔鳞状细胞癌中，随着 uPA 和 uPAR 表达的增高，肿瘤表现的侵袭性亦增高^[4]。Baker 等^[5]也证实：uPA、uPAR 和组织纤溶酶原激活物以及 PAI-1 和 PAI-2 在口腔鳞状细胞癌中的表达量均明显高于正常的口腔黏膜，并且 uPA、uPAR、PAI-1 三者的表达量密切相关，但三者口腔鳞状细胞癌中的侵袭、转移和预后等方面的关系有待于进一步的研究。

在涎腺恶性肿瘤组织中，uPA、uPAR 的表达量高于相应的癌旁组织和良性肿瘤组织，伴有淋巴结转移的癌组织 uPA、uPAR 的表达量高于无转移者，其表达水平与肿瘤的转移能力相关^[6]。在甲状腺癌中可见 uPA 表达，而在甲状腺腺瘤中未见 uPA 表达，即 uPA 的这种选择性表达，既可作为区分甲状腺良性、恶性肿瘤的有效指标，也可作为甲状腺恶性肿瘤的分子治疗靶点^[7]。此外，甲状腺癌中 uPA 和 PAI-1 的高表达可视为预后差的指标^[8]。

在成釉细胞瘤中，uPA 和 uPAR 的表达量较在牙胚的表达量有轻度的增高，而 PAI-1 的表达量较在牙胚的表达量降低；在成釉细胞瘤中，Maspin 的表达量高于在牙胚的表达量，而在恶性成釉细胞瘤中，Maspin 的表达量较在牙胚的表达量低。Kumamoto 等^[9]推测 uPA、uPAR、PAI-1 和 Maspin 四者的相互作用有助于牙发育和肿瘤的细胞外基质降解和细胞迁移，且与牙源性上皮的发生相关。

2 p38MAPK 信号传导通路在头颈部肿瘤侵袭中的作用

MAPK 级联是细胞内重要的信号传导系统之一，细胞通过这一系统将细胞外刺激信号传递给细胞核，使其参与细胞的生长、发育、分化和程序性死亡等一系列生理病理过程。目前，在哺乳动物的身体内共鉴定出 c-Jun N 末端激酶(c-Jun NH₂-terminal kinase, JNK)、细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)、ERK₅/大促丝裂原激活蛋白激酶-1 和 P38MAPK 等 4 个 MAPK 亚家族。P38MAPK 是 MAPK 家族中的重要成员，是由 360 个氨基酸组成的相对分子质量为 3.81×10⁵ 的蛋白质^[10]，这种丝氨酸/酪氨酸

激酶的丝氨酸/酪氨酸残基可通过磷酸化而被激活，故属应激激活蛋白激酶。在细胞外多种应激原，如放射线、紫外线、热休克、高渗液和促炎因子等的作用下，P38MAPK 皆可被磷酸化，细胞质内的 P38MAPK 可转移到细核内，通过磷酸化激活各种转录因子并调控相关基因的表达，从而影响细胞的转录、蛋白质合成和细胞表面受体表达等生物效应。P38MAPK 的 4 个亚型分别为 P38α、P38β、P38γ 和 P38δ，它们除序列相似之外，还有一些共同特征，如 4 种激酶所包含的维持激酶活性所必需的苏氨酸-甘氨酸-酪氨酸双磷酸化基，P38MAPK 不同亚型的分布具有组织特异性^[11]。

p38MAPK 传导通路在包括头颈肿瘤在内的多种肿瘤的侵袭和转移中发挥作用^[12-13]。Junttila 等^[14]研究头颈鳞状细胞癌并以健康人的表皮角质形成细胞对照，结果这两种细胞系均主要表达 P38α 和 P38β；而且在头颈鳞状细胞癌细胞中，由 P38MAPK 调控的对 ERK_{1/2} 通路的抑制作用消失；通过腺病毒抑制内源性 P38α 和 P38β 的活性，可抑制头颈鳞状细胞癌细胞的侵袭性。可见，p38-MAPK 信号通路在头颈部鳞状细胞癌的侵袭中起促进作用，故 p38MAPK 信号通路可作为肿瘤潜在的治疗靶点。研究^[15-16]显示，p38MAPK 信号通路在甲状腺滤泡状癌和甲状腺乳头状癌中过表达，在甲状腺滤泡性腺瘤中无表达。即在甲状腺肿瘤中，p38MAPK 信号通路可能起着调控细胞增殖的作用，而且是区分肿瘤良恶性的唯一指标。

在牙源性肿瘤中，p-p38MAPK 和 p-ERK₅ 的表达量较正常牙胚增高，而 p-JNK 的表达量较牙胚降低，MAPK 信号传导通路参与正常牙胚和牙源性肿瘤的增殖、分化或程序性死亡，活化表达增加的 MAPK 信号传导通路可能与成釉细胞瘤的发生和细胞分化相关^[17]；相反，p38MAPK 信号传导通路在腺样囊性癌中的研究显示，高度激活的 p38MAPK 信号传导通路与较长的生存期成正相关，可以起预测生存率的作用，其内在机制还有待进一步探讨^[18]。

3 问题与展望

在肿瘤的侵袭中，uPA 受到 p38MAPK 信号通路调节的报道越来越多，如乳腺癌、胃癌、恶性黑色素瘤中均存在 p38MAPK 信号通路对 uPA 的调节，参与肿瘤的侵袭^[19-22]。在头颈肿瘤方面，

尚无相关的研究报道。鉴于 p38MAPK 信号通路和 uPA 在肿瘤侵袭中的作用, p38MAPK 信号通路与 uPA 的相关性和内在机制的阐明, 是非常必要的。在头颈肿瘤的侵袭中, 研究 p38MAPK 信号通路对 uPA 表达的调控, 可为 p38MAPK 信号通路和 uPA 作为肿瘤治疗靶点提供理论依据。如何调控 p38MAPK 信号通路, 使其发挥抑制肿瘤的作用并应用于临床, 同时处理好 uPA 的信号传导途径及其复杂的交叉通路等问题, 对于头颈肿瘤的治疗有潜在的意义。

4 参考文献

- [1] Dass K, Ahmad A, Azmi AS, et al. Evolving role of u-PA/uPAR system in human cancers[J]. *Cancer Treat Rev*, 2008, 34(2) :122-136.
- [2] Nagata M, Fujita H, Ida H, et al. Identification of potential biomarkers of lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma by cDNA microarray analysis[J]. *Int J Cancer*, 2003, 106(5) :683-689.
- [3] Hundsdorfer B, Zeilhofer HF, Bock KP, et al. Tumour-associated urokinase-type plasminogen activator(uPA) and its inhibitor PAI-1 in normal and neoplastic tissues of patients with squamous cell cancer of the oral cavity-clinical relevance and prognostic value[J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2005, 33(3) :191-196.
- [4] Shi Z, Stack MS. Urinary-type plasminogen activator(u-PA) and its receptor(uPAR) in squamous cell carcinoma of the oral cavity[J]. *Biochem J*, 2007, 407(2) :153-159.
- [5] Baker EA, Leaper DJ, Hayter JP, et al. Plasminogen activator system in oral squamous cell carcinoma[J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2007, 45(8) :623-627.
- [6] 梁立民, 步荣发, 谷志远, 等. uPA和uPAR mRNA在涎腺恶性肿瘤组织中的表达[J]. *实用口腔医学杂志*, 1999, 15(6) :403-406.
- [7] Chu QD, Hurd TC, Harvey S, et al. Overexpression of urinary plasminogen activator(uPA) protein and mRNA in thyroid carcinogenesis[J]. *Diagn Mol Pathol*, 2004, 13(4) :241-246.
- [8] Horvatić HG, Hecceg D, Kralik M, et al. Urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor in thyroid neoplasms: A cytosol study[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2006, 118(19/20) :601-609.
- [9] Kumamoto H, Ooya K. Immunohistochemical detection of uPA, uPAR, PAI-1, and maspin in ameloblastic tumors [J]. *J Oral Pathol Med*, 2007, 36(8) :488-494.
- [10] Brewster JL, De Valoir T, Dwyer NC, et al. An osmosensing signaltransduction pathway in yeast [J]. *Science*, 1993, 259(5102) :1760-1763.
- [11] Wang XS, Diener K, Manthey CL, et al. Molecular cloning and characterization of a novel p38 mitogen-activated protein kinase[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(38) :23668-23674.
- [12] Wagner EF, Nebreda AR. Signal integration by JNK and p38 MAPK pathways in cancer development[J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(8) :537-549.
- [13] Zheng Q, Tang ZY, Xue Q, et al. Invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma in relation to urokinase-type plasminogen activator, its receptor and inhibitor[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2000, 126(11) :641-646.
- [14] Junttila MR, Ala-Aho R, Jokilehto T, et al. p38alpha and p38delta mitogen-activated protein kinase isoforms regulate invasion and growth of head and neck squamous carcinoma cells[J]. *Oncogene*, 2007, 26(36) :5267-5279.
- [15] Pomérance M, Quillard J, Chantoux F, et al. High-level expression, activation, and subcellular localization of p38-MAP kinase in thyroid neoplasms [J]. *J Pathol*, 2006, 209(3) :298-306.
- [16] Diaz-Cano SJ. Re :Pomerance et al. High-level expression, activation, and subcellular localization of p38-MAP kinase in thyroid neoplasms[J]. *J Pathol*, 2006, 210(1) :133-134.
- [17] Kumamoto H, Ooya K. Immunohistochemical detection of phosphorylated JNK, p38 MAPK, and ERK5 in ameloblastic tumors[J]. *J Oral Pathol Med*, 2007, 36(9) :543-549.
- [18] Handra-Luca A, Mauguen A, Ménard P, et al. Coordinated expression of activated mitogen-activated protein kinases in salivary gland adenoid cystic carcinoma[J]. *Hum Pathol*, 2008, 39(11) :1590-1596.
- [19] 韩艳春, 曾宪旭, 王睿, 等. p38MAPK信号通路与uPA在乳腺癌细胞及组织中表达的相关性[J]. *癌症*, 2007, 26(1) :48-53.
- [20] Kim MS, Lee EJ, Kim HR, et al. A p38 kinase is a key signaling molecule for H-Ra8-induced cell motility and invasive phenotype in human breast epithelial cells[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(17) :5454-5461.
- [21] Shin BA, Yoo HG, Kim HS, et al. P38MAP pathway is involved in the urokinase plasminogen activator expression in human gastric SNU2638 cells[J]. *Oncol Rep*, 2003, 10(5) :1467-1471.
- [22] Denkert C, Siegert A, Leclere A, et al. An inhibitor of stress-activated MAP-kinases reduces invasion and MMP-2 expression of malignant melanoma cells[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2002, 19(1) :79-85.

(本文编辑 汤亚玲)