

Nectin-4 在恶性肿瘤中的表达及研究进展

宋慧茹 张可心 王琦 杨柳 宋旭东*

(华北理工大学)

摘要:Nectins 是近年来发现的一类 Ca^{2+} 不依赖的免疫球蛋白超家族分子, Nectin-4 是 Nectins 家族的一员。近些年, 随着人们对 Nectin-4 的关注, 科研人员做出了大量有价值的研究, 对 Nectin-4 的调控和功能了解也逐步加深, 研究表明 Nectin-4 已成为一种潜在的生物标志物和有前途的治疗靶点。本综述回顾了有关 Nectin-4 的文献现状, 系统阐述了 Nectin-4 的基本结构、功能及在不同肿瘤中的作用, 以期诊断肿瘤性质、评估肿瘤恶性程度、选择新的治疗靶点提供参考。

关键词:Nectin-4;恶性肿瘤;研究进展

Nectin 细胞粘附蛋白 4 (Nectin-4) 是一种属于免疫球蛋白样分子连接蛋白家族的跨膜蛋白, 主要通过参与细胞粘附、分化、增殖、迁移和免疫调节信号^[1], 在多种稳态和发育过程中发挥重要的生理作用。多项研究表明, Nectin-4 在多数人类癌症中过度表达, 这种异常表达与癌症进展和不良预后相关^[2]。本综述的目的是收集有关 Nectin-4 在肿瘤生物学中潜在作用的文献现状, 并总结其与不同类型实体瘤的临床相关性。

1 Nectin-4 结构与作用机制

Nectin-4 又称脊髓灰质炎病毒受体相关蛋白 4 (PVRL4), 相对分子质量为 66kD, NCBI 基因 ID 为 81607^[3]。Nectin-4 由 HLA-A2 分子自然呈递给 T 细胞, 由一段跨膜区域, 一段四个氨基酸序列和细胞外段组成^[4]。细胞外段包含两个免疫球蛋白样的 C2 型结构域和一个 V 型结构域, 是一个单通道的 I 型膜蛋白。Nectin-4 在粘附和紧密连接的形成和维持中发挥着重要作用^[1], 是近来热门的细胞黏附分子之一。Nectins 的细胞质区域通过 afadin (一种 F 肌动蛋白丝结合蛋白) 与肌动蛋白细胞骨架相互作用, 激活一系列信号通路, 诱导细胞间通讯的建立。在粘附连接形成过程中, 与激活的整合蛋白 $\alpha v \beta 3$ 相关的 Nectin 诱导 c-Src 酪氨酸激酶的募集和激活^[5]。C-Src 随后诱导 FRG 和 VAV2 磷酸化。磷酸化的 FRG 诱导 CD42 激活, 从而形成丝状伪足, 而磷酸化的 VAV2 诱导 RAC (Rac 家族

小 GTP 酶 1) 激活和片状伪足形成。粘附连接的形成需要丝状伪足和片状伪足结构。粘附连接形成后, Nectins 使整合素 $\alpha v \beta 3$ 失活, 从而维持这些结构^[6]。然后, 复合物 nectin-Afadin 激活 PI3K/AKT 通路, 通过 NF- κ B 激活导致细胞存活, 并通过 B 细胞淋巴瘤 2(Bcl-2) 激活抑制细胞凋亡^[7]。

2 Nectin-4 的分布及功能

每个 Nectin 家族成员具有独特的作用。在正常细胞中, Nectin 1-3 主要位于神经元、成纤维细胞和上皮细胞中^[8], 其中 Nectin-2 和-3 也表达于血细胞 (B 细胞和单核细胞) 和精子细胞中^[9]。在正常组织中, Nectin-1 和-2 与免疫器官密切相关, 而 Nectin-4 广泛表达于胚胎和胎盘组织中, 包括皮肤、扁桃体和管状结构 (气管、食道和鼻咽)^[10]。

3 Nectin-4 与恶性肿瘤关系的研究现状

Nectin-4 在多种肿瘤类型中过度表达^[11], 研究学者对 7 种肿瘤类型 (膀胱、乳腺、肺、胰腺、卵巢、头颈部和食管) 的 2394 例肿瘤标本的免疫组化分析显示, 69% 的细胞膜或细胞膜和细胞质着色, 最常见于膀胱 (83%; 60% 中-强着色) 和乳腺 (78%; 53% 中-强着色) 肿瘤^[12]。尽管 Nectin-4 的表达水平或阳性率在不同类型的肿瘤标本中有所不同, 但大多数研究已证实 Nectin-4 是预后和诊断生物标志物, 且 Nectin-4 在肿瘤发展和进展中的功能作用仍研究中,

以下总结了 Nectin-4 在不同肿瘤类型的表达的临床病理特征和预后分析。

3.1 Nectin-4 与头颈鳞状细胞癌

张鑫婷^[4]通过免疫组化实验对 114 例头颈部鳞状细胞癌组织病理切片和 61 例癌旁组织病理切片进行染色评分, 结合患者临床资料对患者进行随访得出 Nectin-4 蛋白在头颈鳞状细胞癌中呈高表达, 与肿瘤 T 分期、年龄、性别、淋巴结转移、肿瘤原发部位均不相关, 论证了 Nectin-4 蛋白表达水平是预测头颈鳞状细胞癌患者预后的独立因素, 并提出 Nectin-4 蛋白可能通过参与调解 PI3K/AKT 通路的激活影响头颈部鳞状细胞癌患者的进展。

3.2 Nectin-4 与肺癌

焦德敏^[13]等人应用免疫组化法检测 20 例肺癌组织及其对应癌旁组织中 Nectin-4 的表达情况, 结果显示 Nectin-4 在癌旁组织中不表达, 40% 的肺癌组织中表达阳性, 且 Nectin-4 的表达与肺癌患者淋巴结转移明显相关。QPCR 及 Western Blot 分别检测不同肺癌细胞株及正常肺上皮细胞中 Nectin-4 mRNA 和蛋白的表达情况, 结果显示, 正常肺上皮细胞 BEAS-2B 中 Nectin-4 表达较低, 而在 A549 和 PC-9 肺癌细胞株中 Nectin-4 表达明显较高, 且 Nectin-4 基因干扰后, 肺癌细胞的增殖能力减弱, 迁移和侵袭能力也受到明显抑制, 表明 Nectin-4 可能是肺癌治疗的新靶点。

3.3 Nectin-4 与胃癌及食管癌

姜根炳^[14]等人免疫组化检测 Nectin-4 及 EMT 标志物在 120 例胃癌组织及癌旁胃黏膜组织中的表达, 结果显示 Nectin-4、Snail 及波形蛋白 (vimentin) 在胃癌组织中表达均高于癌旁胃黏膜组织, 且 Nectin-4 表达与胃癌 T 分期、淋巴结转移及 pTNM 分期密切相关。胃癌组织中, Nectin-4 表达与 Snail、vimentin 表达呈正相关, 提示可能 Nectin-4 通过诱导 EMT 的发生增强胃癌细胞的侵袭、转移能力。在人类食管癌细胞系中, Haifeng Deng 等人^[15]证实, Nectin-4 过度表达与细胞增殖率和活力、迁移和入侵能力的增加相关, 表明 Nectin-4 参与了食管癌的进展。

3.4 Nectin-4 与乳腺癌

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤, 万洋洋等人^[16]采用 ELISA 法检测乳腺癌、乳腺良性肿瘤患者及健康体检者血清中 Nectin-4 水平, 结果提示乳腺癌组织血清中 Nectin-4 高表达。Fabre-Lafay^[17]等人的研究中发现正常乳腺上皮中无 Nectin-4 的表达, 而在乳腺癌中呈阳性表达, 且 Nectin-4 的阳性表达在导管癌和小叶癌中表现出显著差异, 提示 Nectin-4 和乳腺癌的病理类型密切相关, 可能成为乳腺癌分型的新型标记物。

3.5 Nectin-4 与卵巢癌

张萍^[18]等人 RT-PCR 法检测 30 例卵巢癌、25 例卵巢良性肿瘤和 30 例正常卵巢组织 Nectin-4 mRNA 的表达情况, 结果显示 Nectin-4 mRNA 在卵巢癌组中的表达显著高于卵巢良性肿瘤组及正常卵巢组织组, 差异有统计学意义 ($p < 0.01$)。卵巢癌组中不同年龄、病理类型间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 在不同病理分化程度、手术病理分期、有无淋巴结转移比较差异均有统计学意义 ($p < 0.01$), 提示 Nectin-4 参与调控卵巢癌发生及发展过程。Derycke MS 等人^[19]研究发现 Nectin-4 在卵巢的子宫内膜样癌、浆液性癌、透明细胞癌及粘液性癌中分别为 57.6%、50.5%、41.7% 和 29% 的高表达, 提示 Nectin-4 和卵巢癌的病理类型密切相关。研究者发现卵巢癌患者血清中 Nectin-4 的表达与 CA-125 的表达也显著相关^[20], 提示 Nectin-4 可以作为鉴别卵巢恶性疾病和良性疾病的敏感生物标记物。

综上所述, 本文回顾相关研究, 分析 Nectin-4 在不同肿瘤中的作用和表达情况, 可以为人们诊断肿瘤性质、评估肿瘤恶性程度提供理论依据, 也为选择新的治疗靶点、抗肿瘤药物的研制提供新思路。

参考文献:

[1] Mandai K, Rikitake Y, Mori M, et al. Nectins and nectin-like molecules in development and disease. *Curr Top Dev Biol*. 2015;112:197-231.

- [2] Boulefour W, Guillot A, Magne N. The Anti-Nectin 4: A Promising Tumor Cells Target. A Systematic Review. *Mol Cancer Ther.* 2022 Apr 1;21(4):493–501.
- [3] Ogita H, Takai Y. Nectins and nectin-like molecules: roles in cell adhesion, polarization, movement, and proliferation. *IUBMB Life.* 2006 May–Jun;58(5–6):334–43.
- [4] 张鑫婷. Nectin-4 在头颈鳞状细胞癌中的表达及其对头颈鳞状细胞癌增殖、迁移能力的影响[D]. 南方医科大学, 2021.
- [5] Kawakatsu T, Ogita H, Fukuhara T, et al. Vav2 as a Rac-GDP/GTP exchange factor responsible for the nectin-induced, c-Src- and Cdc42-mediated activation of Rac. *J Biol Chem.* 2005 Feb 11;280(6):4940–7.
- [6] Sakamoto Y, Ogita H, Komura H, et al. Involvement of nectin in inactivation of integrin $\alpha(v)\beta(3)$ after the establishment of cell-cell adhesion. *J Biol Chem.* 2008 Jan 4;283(1):496–505.
- [7] Takai Y, Miyoshi J, Ikeda W, et al. Nectins and nectin-like molecules: roles in contact inhibition of cell movement and proliferation. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008 Aug;9(8):603–15.
- [8] Shimizu K, Takai Y. Roles of the intercellular adhesion molecule nectin in intracellular signaling. *J Biochem.* 2003 Nov;134(5):631–6.
- [9] Takai Y, Nakanishi H. Nectin and afadin: novel organizers of intercellular junctions. *J Cell Sci.* 2003 Jan 1;116(Pt 1):17–27.
- [10] Fabre S, Reymond N, Cocchi F, et al. Prominent role of the Ig-like V domain in trans-interactions of nectins. Nectin3 and nectin 4 bind to the predicted C-C'-C"-D beta-strands of the nectin1 V domain. *J Biol Chem.* 2002 Jul 26;277(30):27006–13.
- [11] Liu Y, Han X, Li L, et al. Role of Nectin 4 protein in cancer (Review). *Int J Oncol.* 2021 Nov;59(5):93.
- [12] Wong JL, Rosenberg JE. Targeting nectin-4 by antibody-drug conjugates for the treatment of urothelial carcinoma. *Expert Opin Biol Ther.* 2021 Jul;21(7):863–873.
- [13] 焦德敏, 胡慧珍, 唐夏莉等. Nectin 4 在肺癌组织中的表达及干扰 nectin 4 对肺癌细胞增殖和迁移侵袭的影响 [J]. *肿瘤学杂志*, 2015, 21 (08): 633–639.
- [14] 姜根炳, 李俊生, 毛须平. Nectin-4 及上皮间质转化标志物在胃癌组织中的表达 [J]. *江苏医药*, 2017, 43 (17): 1255–1259.
- [15] Deng H, Shi H, Chen L, et al. Over-expression of Nectin-4 promotes progression of esophageal cancer and correlates with poor prognosis of the patients. *Cancer Cell Int.* 2019 Apr 23;19:106.
- [16] 万洋洋, 接晶, 陶国华. Nectin 4 在乳腺癌中的表达及其临床意义 [J]. *交通医学*, 2021, 35 (01): 13–16.
- [17] Fabre-Lafay S, Monville F, Garrido-Urbani S, et al. Nectin-4 is a new histological and serological tumor associated marker for breast cancer. *BMC Cancer.* 2007 May 2;7:73.
- [18] 张萍, 柴守辉, 高媛. Nectin-4 与卵巢癌的关系及其意义 [J]. *中国妇幼保健*, 2010, 25 (34): 5095–5098.
- [19] Derycke MS, Pambuccian SE, Gilks CB, et al. Nectin 4 overexpression in ovarian cancer tissues and serum: potential role as a serum biomarker. *Am J Clin Pathol.* 2010 Nov;134(5):835–45.
- [20] Nabih ES, Abdel Motaleb FI, Salama FA. The diagnostic efficacy of nectin 4 expression in ovarian cancer patients. *Biomarkers.* 2014 Sep;19(6):498–504.