

泌尿系统疾病诊断与治疗

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.000165

肝细胞黏附分子调节蛋白激酶 C ϵ 对肾癌 786-O 细胞增殖和迁移的影响谭 兵¹, 徐向东¹, 全 真¹, 姜小良¹, 杜红飞², 罗春丽², 吴小候¹

(1. 重庆医科大学附属第一医院泌尿外科, 重庆 400016;

2. 重庆医科大学检验医学院 临床检验诊断学教育部重点实验室, 重庆 400016)

【摘要】目的:研究肝细胞黏附分子(hepatocyte cell adhesion molecule, HepaCAM)对肾癌 786-O 细胞增殖及迁移的影响。**方法:**以 786-O 为目的细胞,通过感染 HepaCAM 腺病毒(Ad-GFP-HepaCAM)和空载病毒(Ad-GFP),Western blot 检测各处理组蛋白激酶 C ϵ (protein kinase C ϵ , PKC ϵ)膜蛋白、浆蛋白和总蛋白的变化,Ad-GFP-HepaCAM 和 10 μ mol/L PKC ϵ 特异性转位抑制剂(ϵ V1-2)处理 24 h 后基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9 和细胞周期蛋白 cyclinD1 的变化;平板克隆和划痕实验检测 Ad-GFP-HepaCAM 及 ϵ V1-2 对 786-O 增殖和迁移的影响。**结果:**感染 Ad-GFP-HepaCAM 后与对照组比较,PKC ϵ 膜蛋白降低($F=82.724, P=0.000; P=0.000$)而浆蛋白升高($F=537.006, P=0.000; P=0.000$),总蛋白无统计学差异($F=0.548, P=0.605; P=0.805$)。Ad-GFP-HepaCAM 和 ϵ V1-2 处理后,MMP-9 降低($F=33.109, P=0.001, P=0.000; F=96.868, P=0.000, P=0.000$),cyclinD1 降低($F=562.626, P=0.000, P=0.000; F=159.433, P=0.000, P=0.000$)。Ad-GFP-HepaCAM 组比 ϵ V1-2 组克隆形成率降低($F=259.918, P=0.000; P=0.000$),迁移率降低($F=550.169, P=0.000; P=0.000$)。**结论:**HepaCAM 可能通过阻止 PKC ϵ 从胞浆转位到胞膜而部分失活来抑制 786-O 细胞增殖及迁移。

【关键词】肝细胞黏附分子;蛋白激酶 C ϵ ;肾癌;增殖;迁移**【中图分类号】**R737.11;R730.23**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2013-10-22Effect of hepatocyte cell adhesion molecule regulating protein kinase C ϵ on proliferation and migration of renal carcinoma 786-O cellsTan Bing¹, Xu Xiangdong¹, Quan Zhen¹, Jiang Xiaoliang¹, Du Hongfei², Luo Chunli², Wu Xiaohou¹

(1. Department of Urinary Surgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University;

2. College of Laboratory Medicine, Key Laboratory of Clinical Diagnostics Founded by Education Ministry, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the effect of re-expression of hepatocyte cell adhesion molecule(HepaCAM) on the proliferation and migration ability of renal carcinoma 786-O cells. **Methods:** Protein kinase C ϵ (PKC ϵ) membrane protein level, PKC ϵ cytosolic protein level and total protein level were determined by Western blot after 786-O cell being infected with Ad-GFP-HepaCAM and Ad-GFP. Matrix metalloproteinase(MMP)-9 and cyclinD1 protein levels were also detected by Western blot after being treated with Ad-GFP-HepaCAM and ϵ V1-2(10 μ mol/L, 24 h). The proliferation ability and migration ability of 786-O cells were analyzed by colony formation assay and wound healing assay, respectively. **Results:** When compared with those of control group, PKC ϵ membrane protein level was decreased($F=82.724, P=0.000; P=0.000$) and cytosolic protein level was increased($F=537.006, P=0.000; P=0.000$), but PKC ϵ total protein level was not changed($F=0.548, P=0.605; P=0.805$) after being infected with Ad-GFP-HepaCAM. After exposure to Ad-GFP-HepaCAM and ϵ V1-2, MMP-9 protein level was down-regulated($F=33.109, P=0.001, P=0.000; F=96.868, P=0.000, P=0.000$) and cyclinD1 protein level was also down-regulated($F=562.626, P=0.000, P=0.000; F=159.433, P=0.000, P=0.000$) when compared with those of control group. The colony formation rate was decreased($F=259.918, P=0.000; P=0.000$) and migration ratio was also reduced($F=550.169, P=0.000; P=0.000$) in Ad-GFP-HepaCAM group compared with those of ϵ V1-2 group. **Conclu-**

sion: HepaCAM could inhibit 786-O cell proliferation and migration via blocking PKC ϵ translocating from cytoplasm to membrane and inactivating PKC ϵ partially.

【Key words】hepatocyte cell adhesion molecule; protein kinase C ϵ ; renal cell carcinoma; proliferation; migration

作者介绍:谭 兵, Email: tanbing3537@163.com,

研究方向:泌尿系统肿瘤。

通信作者:吴小候, Email: xmdr@163.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81072086)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyxh.000165.html>

肾癌作为泌尿系统常见的肿瘤之一,发病有明显升高及低龄化的趋势,发达地区高于欠发达地区,其发病可能跟遗传、高血压和吸烟等有紧密联系^[1]。鉴于肾癌对传统放化疗并不敏感,本研究在基因水平探索其发病机理,为将来开发临床新药提供理论依据。

肝细胞黏附分子(hepatocyte cell adhesion molecule, HepaCAM)是属于免疫球蛋白黏附分子家族的成员,有着典型的结构特征,包含 2 个胞外 Ig 结构域、一跨膜区和一胞内段。研究发现 HepaCAM 在多种肿瘤组织呈现低表达状态,而外源性表达 HepaCAM 基因则能有效抑制多种癌细胞增殖^[2-4]。蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)是一大类磷脂依赖的丝氨酸/苏氨酸激酶,根据结构及功能特征被分为 3 类亚型包括至少 11 种分子。经典型(α 、 β I、 β II 和 γ)、新型(δ 、 ϵ 、 η 和 θ)和非典型(ζ 和 λ/ι)。近年来 PKC ϵ 被定义为癌基因,在多种肿瘤组织中高表达并参与增殖、迁移、凋亡及耐药等病理生理过程^[5-6]。鉴于 HepaCAM 和活化状态的 PKC ϵ 均定位于细胞膜,且文献报道同属黏附分子的 β -integrin 与 PKC ϵ 共同参与肾癌 RC1、RC2 细胞黏附增殖过程^[7]。本实验旨在肾癌 786-O 中上调 HepaCAM 表达,探讨与 PKC ϵ 转位激活的关系,通过对 PKC ϵ 下游调控增殖关键分子 cyclinD1 和调控迁移关键分子基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-9 的研究^[8-9],进一步阐明 HepaCAM 在肾癌细胞中发挥功能的机制。

1 材料与方法

1.1 材料及试剂

人肾癌 786-O 细胞株、Ad-GFP-HepaCAM 和 Ad-GFP 腺病毒均由重庆医科大学检验医学院教育部重点实验室惠赠。RPMI1640 培养基(美国 GIBCO),胎牛血清(杭州四季青),膜浆蛋白抽提试剂盒、兔抗人 HepaCAM 多抗、兔抗人细胞周期蛋白(cyclinD1)多抗(武汉碧云天生物),兔抗人 MMP-9 多抗(美国 ImmunoWay),鼠抗人 PKC ϵ 单抗(美国 BD 生物),鼠抗 β -actin 单抗,辣根酶标记羊抗兔、羊抗鼠 IgG(北京中杉金桥),PKC ϵ 特异性转位抑制剂(ϵ V1-2, 美国 Anaspec)。

1.2 细胞培养及感染

用含 10%新生胎牛血清的 RPMI1640 培养基培养人肾癌 786-O 细胞,置于 37 °C、5%CO₂ 的孵箱。细胞处于对数生长期时感染 Ad-GFP 空载和 Ad-GFP-HepaCAM 腺病毒,并按实验条件加入相应浓度抑制剂 ϵ V1-2,观察细胞状态,绿

色荧光每随机视野达 60%~70%即终止培养。

1.3 实验分组

Western blot 实验为两类分组。第一类将细胞分为 3 组:空白组、空载组及实验组,设空白和空载组为对照,空载组和实验组分别给予感染腺病毒 Ad-GFP 和 Ad-GFP-HepaCAM 处理,空白组不处理,各组均分别提取细胞膜、浆蛋白和总蛋白。第二类将细胞分为 3 组:空白组、PBS 组及实验组,设空白和 PBS 组为对照,PBS 组和实验组分别给予溶剂 PBS 和药物 ϵ V1-2 处理,空白组不处理,各组均分别提取总蛋白。克隆形成实验和划痕实验将细胞分为 4 组:空白组、空载组、 ϵ V1-2 组及实验组。设空白组、空载组及 ϵ V1-2 组为对照,空载组给予感染腺病毒 Ad-GFP, ϵ V1-2 组给予药物 ϵ V1-2 处理,实验组给予感染腺病毒 Ad-GFP-HepaCAM 处理,空白组不处理。

1.4 Western blot 定量蛋白表达

786-O 细胞 GFP 绿色荧光成功表达以及 10 μ mol/L ϵ V1-2 处理 24 h 后,按照试剂盒操作指南,分别抽提总蛋白和膜浆蛋白。提取总蛋白时,收集细胞于添加有蛋白酶抑制剂 PMSF 和磷酸酶抑制剂 Na₃VO₄ 和 NaF 的 RIPA 细胞裂解液,冰上溶解 30 min,4 °C 下 12 000 r/min 离心 30 min,收集上清(总蛋白)加蛋白上样缓冲液煮沸 5 min,于 -70 °C 保存备用。提取膜浆蛋白时,收集大量细胞于离心管,加入蛋白溶解 A 液(含 20 mmol/L Tris HCl, pH 7.5 10 mmol/L MgCl₂, 2 mmol/L EGTA, 2 mmol/L EDTA, 100 mmol/L RIPA, 1 mmol/L PMSF, 1 mmol/L NaF, 1 mmol/L Na₃VO₄)置冰上溶解 15~20 min,随后使细胞样品于液氮和室温条件下快速凝固和溶解 3~5 次,使细胞彻底碎裂,4 °C 条件以 700 g 离心 10 min,去除沉淀(细胞核和未破碎细胞),上清于 4 °C 条件 14 000 g 离心 30 min,收集上清即浆蛋白。余下沉淀加入蛋白溶解 B 液(50 mmol/L Tris HCl, pH 7.4 150 mmol/L NaCl, 1 mmol/L EGTA, 1% Triton X-100, 1 mmol/L NaF, 1 mmol/L Na₃VO₄)于冰上溶解 15 min, 4 °C 条件 14 000 g 离心 5 min,收集上清即膜蛋白。BCA 法检测样品浓度,各组别以等质量(100 μ g)上样电泳,蛋白转至 PVDF 膜,5%奶粉置摇床封闭 2 h,4 °C 孵育相应一抗过夜,辣根酶标记 IgG 相应二抗 37 °C 孵育 2 h,暗室 ECL 法显影。实验重复 3 次。Quantity One 软件定量分析蛋白条带。

1.5 平板克隆形成实验检测增殖抑制效应

在 6 孔板中以每孔 400 个细胞种植于 RPMI1640 培养基,24 h 后处理组分别感染 Ad-GFP-HepaCAM 和加入浓度为 10 μ mol/L 的 ϵ V1-2,设立空白和空载组,每组 3 个复孔,培养 7 d 后换新鲜培养基,10 d 后终止培养用 0.005%结晶紫染色,纳入标准为单个克隆细胞数大于 30。重复 3 次。克隆形成率=克隆数/接种细胞数 $\times$ 100%。

1.6 划痕实验检测迁移抑制效应

6 孔板中处于对数生长期的细胞感染 Ad-GFP-HepaCAM 和加入浓度为 10 μ mol/L 的 ϵ V1-2,设立空白和空载组,长满近 80%后换新鲜无血清培养基培养 24 h,用 200 μ l 移液器吸头在各孔划等宽痕迹,PBS 洗去细胞碎片后加入新

鲜培养基,在倒置显微镜($\times 40$)下收集 0、24 h 划痕图片。重复 3 次。迁移率=(0 h 宽度-24 h 宽度)/0 h 宽度 $\times 100\%$ 。

1.7 统计学分析

所有数据采用 SPSS 17.0 统计软件分析,结果以均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,各组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 Western blot 检测 HepaCAM 对 PKC ϵ 膜浆蛋白,以及 HepaCAM 和 $\epsilon V1-2$ 对 MMP-9 和 cyclinD1 的影响

786-O 细胞成功表达 HepaCAM 基因后,PKC ϵ 膜蛋白表达减少,而浆蛋白表达增多,总蛋白无差异。3 次定量结果(图 1、表 1)。组间单因素方差分析:膜蛋白降低($F=82.724$, $P=0.000$)和浆蛋白升高($F=537.006$, $P=0.000$)有统计学差异,总蛋白无统计学差异($F=0.548$, $P=0.605$)。进一步行 LSD-*t* 组间两两比较:与空白组比较,PKC ϵ 膜蛋白表达减少($P=0.000$),浆蛋白表达增多($P=0.000$),总蛋白无统计学差异($P=0.805$),空载组与空白组表达量相当($P=0.368$)。HepaCAM 基因表达后,MMP-9 表达降低,cyclinD1 表达减低。3 次定量结果(图 2、表 2)。组间单因素方差分析:MMP-9 降低($F=33.109$, $P=0.001$)和 cyclinD1 减低($F=562.626$, $P=0.000$)有统计学差异。后行 LSD-*t* 组间两两比较:与空白组比较,MMP-9 降低($P=0.000$),cyclinD1 减低($P=0.000$),空载组与空白组表达量相当($P=0.359$)。10 $\mu\text{mol/L}$ 的 $\epsilon V1-2$ 处理 24 h 后,MMP-9 表达亦降低,cyclinD1 减低。3 次定量结果(图 3、表 3)。组间单因素方差分析:MMP-9 降低($F=96.868$, $P=0.000$)和 cyclinD1 减低($F=159.433$, $P=0.000$)有统计学差异。后行 LSD-*t* 组间两两比较:与空白组比较,MMP-9 降低($P=0.000$),cyclinD1 减低($P=0.000$),PBS 对照组与空白组表达量相当($P=0.979$)。此实验结果提示:HepaCAM 抑制 PKC ϵ 从胞浆到胞膜的转位,HepaCAM 和 $\epsilon V1-2$ 都能降低迁移关键蛋白 MMP-9 和增殖关键蛋白 cyclinD1 水平。

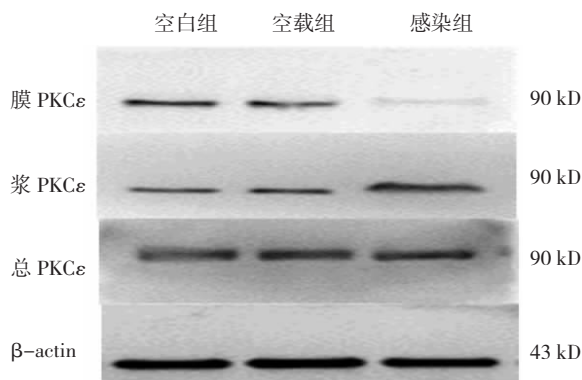


图 1 各组 786-O 细胞膜蛋白、浆蛋白和总蛋白中 PKC ϵ 的蛋白表达

Fig.1 Expression of PKC ϵ membrane protein, cytosolic protein and total protein level in different 786-O groups

表 1 3 次实验不同处理因素对 786-O 细胞 PKC ϵ 膜蛋白、浆蛋白和总蛋白相对表达量的检测

组别	膜 PKC ϵ	浆 PKC ϵ	总 PKC ϵ
空白组	0.476 $\pm$ 0.049	0.413 $\pm$ 0.008	0.897 $\pm$ 0.017
空载组	0.445 $\pm$ 0.019	0.405 $\pm$ 0.031	0.910 $\pm$ 0.017
感染组	0.101 $\pm$ 0.042 ^{ab}	0.956 $\pm$ 0.022 ^{ab}	0.900 $\pm$ 0.010
<i>F</i> 值	82.724	537.006	0.548
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.605

注:a,与空白组比较有统计学差异;b,与空载组比较有统计学差异($P<0.05$)

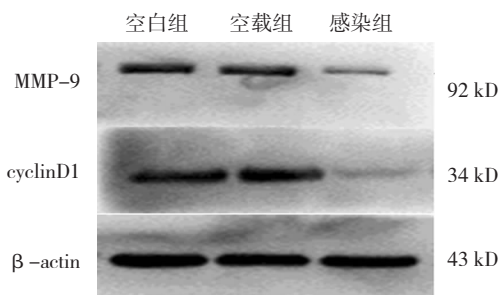


图 2 感染 HepaCAM 腺病毒使 MMP-9 蛋白降低, cyclinD1 蛋白减低

Fig.2 Decrease of MMP-9 protein and cyclinD1 protein after being infected with Ad-GFP-HepaCAM

表 2 3 次实验不同处理因素对 786-O 细胞 MMP-9 蛋白和 cyclinD1 蛋白相对表达量的检测

组别	MMP-9	cyclinD1
空白组	0.506 $\pm$ 0.059	0.808 $\pm$ 0.025
空载组	0.497 $\pm$ 0.037	0.831 $\pm$ 0.020
感染组	0.208 $\pm$ 0.053 ^{ab}	0.159 $\pm$ 0.035 ^{ab}
<i>F</i> 值	33.109	562.626
<i>P</i> 值	0.001	0.000

注:a,与空白组比较有统计学差异;b,与空载组比较有统计学差异($P<0.05$)

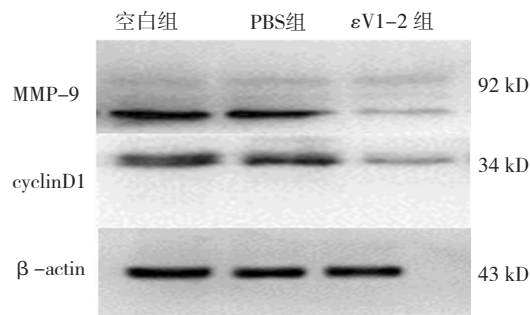


图 3 10 $\mu\text{mol/L}$ $\epsilon V1-2$ 作用 24 h 使 MMP-9 蛋白降低, cyclinD1 蛋白减低

Fig.3 Decrease of MMP-9 and cyclinD1 proteins after being treated with 10 $\mu\text{mol/L}$ $\epsilon V1-2$ for 24 h

表 3 3 次实验不同处理因素对 786-O 细胞 MMP-9 蛋白和 cyclinD1 蛋白相对表达量的检测

Tab.3 Relative values of MMP-9 and cyclinD1 proteins of 786-O cells under different conditions after three experiments

组别	MMP-9	cyclinD1
空白组	0.572 ± 0.033	0.808 ± 0.053
PBS组	0.573 ± 0.073	0.853 ± 0.042
εV1-2 组	0.102 ± 0.019 ^{ab}	0.218 ± 0.048 ^{ab}
F 值	96.868	159.433
P 值	0.000	0.000

注:a,与空白组比较有统计学差异;b,与 PBS 组比较有统计学差异 ($P < 0.05$)

2.2 克隆形成实验验证实验组对 786-O 的增殖抑制效应

表达 HepaCAM 与 εV1-2 处理后 786-O 细胞克隆形成率明显减低,HepaCAM 表达比 εV1-2 更有效抑制克隆形成(图 4、表 4)。3 次实验统计结果:空白组克隆形成率=0.913 ± 0.025,空载组克隆形成率=0.916 ± 0.020,εV1-2 组克隆形成率=0.410 ± 0.030,HepaCAM 组克隆形成率=0.206 ± 0.050。组间单因素方差分析有统计学意义: $F=259.918, P=0.000$ 。后行 LSD- t 组间两两比较:表达 HepaCAM 与 εV1-2 处理后与空白组对比明显减低($P=0.000; P=0.000$),空白组与空载组克隆形成率无统计学差异($P=0.920$),HepaCAM 表达比 εV1-2 更有效抑制克隆形成($P=0.000$)。

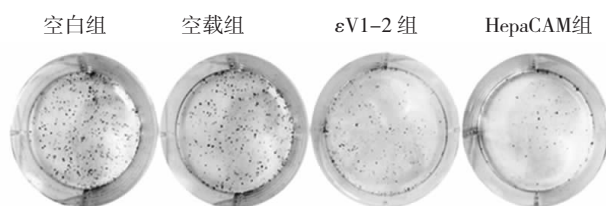


图 4 感染 Ad-GFP-HepaCAM 和 εV1-2 处理后克隆形成率与空白和空载组对比明显降低 (0.005% 结晶紫)

Fig.4 Decrease of colony formation rate after being exposed to Ad-GFP-HepaCAM and εV1-2 compared with that of control group and non vehicle group (0.005% crystal violet)

表 4 3 次实验不同处理因素对 786-O 细胞克隆形成率的检测
Tab.4 Colony formation rate of 786-O cells under different conditions after three experiments

组别	克隆形成率
空白组	0.913 ± 0.025
空载组	0.916 ± 0.020
εV1-2 组	0.410 ± 0.030 ^{ab}
HepaCAM 组	0.206 ± 0.050 ^{abc}
F 值	259.918
P 值	0.000

注:a,与空白组比较有统计学差异;b,与空载组比较有统计学差异;c,与 εV1-2 组比较有统计学差异 ($P < 0.05$)

2.3 划痕实验验证实验组对 786-O 的迁移抑制效应

表达 HepaCAM 与 εV1-2 处理后 786-O 细胞 24 h 迁移率明显减低,HepaCAM 表达比 εV1-2 更有效抑制细胞迁移(图 5、表 5)。3 次实验统计结果:空白组迁移率=0.903 ± 0.015,空载组迁移率=0.910 ± 0.017,εV1-2 组迁移率=0.373 ± 0.030,HepaCAM 组迁移率=0.236 ± 0.035。组间单因素方差分析有统计学意义: $F=550.169, P=0.000$ 。后行 LSD- t 组间两两比较:表达 HepaCAM 与 εV1-2 处理后与空白组对比明显降低($P=0.000; P=0.000$),空白组与空载组 24 h 迁移率无显著差异($P=0.761$),HepaCAM 表达比 εV1-2 处理更有效抑制细胞迁移($P=0.000$)。

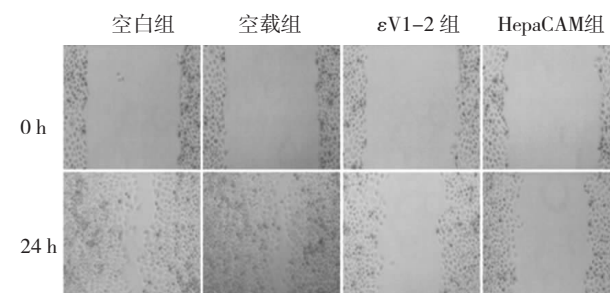


图 5 感染 Ad-GFP-HepaCAM 和 εV1-2 处理 24 h 后细胞迁移率与空白和空载组对比明显降低 (40 ×)

Fig.5 Decrease of migration rate after being exposed to Ad-GFP-HepaCAM and εV1-2 for 24 h compared with that of control group and non vehicle group (40 ×)

表 5 3 次实验不同处理因素对 786-O 细胞 24 h 迁移率的检测
Tab.5 24 h migration rate of 786-O cells under different conditions after three experiments

组别	24 h 迁移率
空白组	0.903 ± 0.015
空载组	0.910 ± 0.017
εV1-2 组	0.373 ± 0.030 ^{ab}
HepaCAM 组	0.236 ± 0.035 ^{abc}
F 值	550.169
P 值	0.000

注:a,与空白组比较有统计学差异;b,与空载组比较有统计学差异;c,与 εV1-2 组比较有统计学差异 ($P < 0.05$)

3 讨论

HepaCAM 是近年来新发现的基因,具有抑癌基因的特性,研究显示,在多种肿瘤组织及细胞中呈现低表达甚至缺失。外源性表达 HepaCAM 后,在乳腺癌细胞可以阻滞 p53/p21 信号通路,进而抑制细胞增殖,促进细胞衰老^[10];在膀胱癌细胞,HepaCAM 可以阻滞细胞于 G0/G1 期,进而抑制细胞增殖^[11];在肾癌 786-O 细胞中,HepaCAM 能促进 c-Myc 降解

而阻滞细胞于 G0/G1 期^[4];Lee 等^[12]在胶质母细胞瘤 U373-MG 中转染 HepaCAM 后发现能抑制细胞转移^[12]。研究表明,PKC ϵ 的 N 端的 C1 区可与磷脂酰肌醇、甘油二酯或佛波酯结合促进 PKC ϵ 定位到膜上并激活;C2 区可结合到其特异性膜受体 RACK ϵ (receptor for activated C kinase ϵ) 上^[13]。而 ϵ V1-2 则是能特异性结合 RACK ϵ 而阻碍 PKC ϵ 转位的短肽类物质。PKC ϵ 存在 2 种亚型(PKC ϵ^{87} 和 PKC ϵ^{95}),其中 PKC ϵ^{95} 的 Ser-729 位点磷酸化被认为是影响 PKC ϵ 转位激活的关键因素之一,处于活化状态的 PKC ϵ 在多种肿瘤组织中高表达并发挥其促进肿瘤进展的作用^[14-15]。

本实验证明,外源性表达 HepaCAM 后,可以抑制肾癌 786-O 细胞的克隆形成,降低细胞迁移能力。HepaCAM 表达后,PKC ϵ 膜蛋白表达减少,PKC ϵ 浆蛋白表达增多,而 PKC ϵ 总蛋白无统计学差异;同时,PKC ϵ 下游 CyclinD1 及 MMP-9 基因表达下调。因此,HepaCAM 可以通过阻碍 PKC ϵ 蛋白转位激活,下调下游 CyclinD1 及 MMP-9 表达,进而抑制细胞增殖及迁移。与此同时,在浓度为 10 μ mol/L 的 PKC ϵ 抑制剂 ϵ V1-2 处理 786-O 细胞 24 h 后,亦能达到较好的抑制效果,抑制细胞增殖及迁移。因此,外源性 HepaCAM 表达可以达到甚至优于 PKC ϵ 转位抑制剂的作用,抑制 PKC ϵ 转位激活,下调下游基因的表达,降低肾癌 786-O 细胞增殖及迁移能力。

综上所述,HepaCAM 通过阻碍 PKC ϵ 转位到胞膜激活,下调 CyclinD1 及 MMP-9 基因表达,抑制肾癌 786-O 细胞的克隆形成,降低细胞迁移能力。HepaCAM 缺失可能为肾癌进展的关键因素之一,HepaCAM 及其靶向因子 PKC ϵ 可能成为肾癌基因治疗的靶点。

参 考 文 献

[1] 吴阶平.吴阶平泌尿外科学[M].济南:山东科学技术出版社,2008:889-917.
[2] Xun C, Luo C, Wu X, et al.Expression of hepaCAM and its effect on proliferation of tumor cells in renal cell carcinoma[J].Urology,2010,75(4):828-834.

[3] Wang Q, Luo C, Wu X, et al.HepaCAM and p-mTOR closely correlate in bladder transitional cell carcinoma and hepaCAM expression inhibits proliferation via an AMPK/mTOR dependent pathway in human bladder cancer cells[J].J Urol,2013,190(5):1912-1918.
[4] Zhang QL, Luo CL, Wu XH, et al.HepaCAM induces G1 phase arrest and promotes c-Myc degradation in human renal cell carcinoma[J].J Cell Biochem,2011,112(10):2910-2919.
[5] Totoń E, Ignatowicz E, Skrzeczkowska K, et al.Protein kinase C ϵ as a cancer marker and target for anticancer therapy[J].Pharmacol Rep, 2011,63(1):19-29.
[6] Gorin MA, Pan Q.Protein kinase C ϵ :an oncogene and emerging tumor biomarker[J].Mol Cancer,2009(8):9.
[7] Brenner W, Beitz S, Schneider E, et al.Adhesion of renal carcinoma cells to endothelial cells depends on PKCmu[J].BMC Cancer,2010,10:183.
[8] Rácz GZ, Szucs A, Szlávik V, et al.Possible role of duration of PKC-induced ERK activation in the effects of agonists and phorbol esters on DNA synthesis in Panc-1 cells[J].J Cell Biochem,2006,98(6):1667-1680.
[9] Muscella A, Calabriso N, Vetrugno C, et al.Sublethal concentrations of the platinum(II) complex[Pt(O,O'-acac)(gamma-acac)(DMS)] alter the motility and induce anoikis in MCF-7 cells[J].Br J Pharmacol, 2010,160(6):1362-1377.
[10] Moh MC, Zhang T, Lee LH, et al.Expression of hepaCAM is down-regulated in cancers and induces senescence-like growth arrest via a p53/p21-dependent pathway in human breast cancer cells[J].Carcinogenesis,2008,29(12):2298-2305.
[11] Xu B, He Y, Wu X, et al.Exploration of the correlations between interferon- γ in patient serum and HEPACAM in bladder transitional cell carcinoma, and the interferon- γ mechanism inhibiting BIU-87 proliferation[J].J Urol,2012,188(4):1346-1353.
[12] Lee LH, Moh MC, Zhang T, et al.The immunoglobulin-like cell adhesion molecule hepaCAM induces differentiation of human glioblastoma U373-MG cells[J].J Cell Biochem,2009,107(6):1129-1138.
[13] Csukai M, Chen CH, De Matteis MA, et al.The coatamer protein beta'-COP, a selective binding protein(RACK) for protein kinase Cepsilon[J].J Biol Chem,1997,272(46):29200-29206.
[14] Garg R, Blando J, Perez CJ, et al.Activation of nuclear factor κ B (NF- κ B) in prostate cancer is mediated by protein kinase C epsilon (PKCepsilon)[J].J Biol Chem,2012,287(44):37570-37582.
[15] Huang B, Cao K, Li X, et al.The expression and role of protein kinase C(PKC) epsilon in clear cell renal cell carcinoma[J].J Exp Clin Cancer Res,2011,30:88.

(责任编辑:冉明会)