

Wnt信号传导通路与其在肿瘤发生中的作用

时杰, 王琳, 胡丽华

时杰, 王琳, 胡丽华, 华中科技大学同济医学院附属协和医院检验科
湖北省武汉市 430022

项目负责人: 胡丽华, 430022, 湖北省武汉市, 华中科技大学同济医学院附
属协和医院检验科. hlhuaxh@126.com

电话: 027-85726312

收稿日期: 2004-10-15 接受日期: 2004-11-04

摘要

多项研究结果已证实 Wnt 信号传导通路与多种人类肿瘤的发生发展有密切关系. Wnt 信号传导通路的关键成分 β -连接素同时也可作为 Cadherin/Catenin 复合体的组分, 在细胞-细胞间黏附和细胞迁徙中起作用. 以 β -连接素为中心, Wnt 信号传导通路与其他信号通路相互影响, 形成网络. 本文将重点介绍 Wnt 信号传导通路与 Cadherin/Catenin 复合体间相互影响的分子机制, 并对其在肿瘤发生过程中的作用进行综述.

时杰, 王琳, 胡丽华. Wnt 信号传导通路与其在肿瘤发生中的作用. 世界华人消化杂志 2005;13(2):250-254
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/250.asp>

0 引言

近年来, Wnt 信号传导通路作为一种既可影响基因表达又可影响细胞迁徙的信号通路, 受到了极大的关注. β -连接素(β -catenin)是该通路中重要的信号传递子, 其在胞质内的稳定、积累及进核是 Wnt 信号传递的重要步骤. 通过 β -catenin 与 DNA 结合蛋白 TCF (T cell factor)/LEF (lymphoid enhancer factor) 的结合, 在核内共同调控靶基因(如 c-myc, c-jun, Fra, cyclin D1 等^[1])的表达, 从而完成 Wnt 信号的传递. 此外, β -catenin 也是 Cadherin/Catenin 复合体的重要组分, 与细胞膜上钙依赖性黏附分子 E-Cadherin、 α -catenin 相互作用, 将细胞外黏附分子与胞质内细胞骨架相互联接, 对维持上皮细胞的正常形态结构及细胞间的连接发挥重要作用. 研究结果表明: 肿瘤的发生发展过程中常有异常的 Wnt 信号通路激活; E-Cadherin 表达异常常与肿瘤细胞的低分化、高侵袭性、转移性相关. Wnt 信号传导通路与 Cadherin/Catenin 复合体相互作用, 共同影响肿瘤的发生发展, β -catenin 在其中起桥梁作用. 我们将重点讨论 Wnt 信号传导通路与其在肿瘤发生中的作用.

1 Wnt 信号传导通路与其在肿瘤发生中的作用

1.1 Wnt 信号传导通路、Cadherin/Catenin 复合体与 β -catenin
Wnt 信号传导通路是一条十分保守的信号传导通路, 在

胚胎的发育过程以及多种肿瘤的发生发展中起作用. 目前认为 Wnt 信号传导通路的组成包括: 细胞外因子(Wnt)、跨膜受体(Frizzled, Fz)、胞质蛋白(Dsh, β -catenin/APC/Axin 复合体等)及核内转录因子(TCF/LEF)等一系列蛋白. Wnt 蛋白是一种分泌型糖蛋白, 含一段信号肽及 23 或 24 个位置保守的半胱氨酸残基. Wnt 蛋白同时结合跨膜受体 Fz 蛋白和辅助受体低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6 (low density lipoprotein receptor related protein 5/6, LRP5/6) 是 Wnt 信号通路活化的起始信号. 一旦 Wnt 蛋白与受体 Fz 结合, 可使胞质内散乱蛋白 (dishevelled, Dsh) 与 Fz 胞内区结合, Dsh 被磷酸化激活, 抑制丝/苏氨酸激酶 GSK-3 β 活性, 使得 β -catenin 不能被磷酸化, 不能被泛素-蛋白酶体系统降解. 不能降解的 β -catenin 在胞质内大量积累并进入核内, 与 TCF/LEF 结合, 启动下游靶基因的表达. 无 Wnt 信号时, 胞质内 β -catenin 与支架蛋白 Axin、APC (adenomatous polyposis coli) 和 GSK-3 β 相互作用, 形成复合物. 丝/苏氨酸激酶 GSK-3 β 和酪氨酸激酶 I (casein kinase I, CK I) 对 β -catenin 氨基端双磷酸化, 进而启动泛素系统降解 β -catenin. 复合物的形成是这一过程所必须的^[2]. β -catenin 是 Wnt 信号传导通路的正向调节因子, 而 APC 蛋白、GSK-3 β 以及 Axin 是负向调节因子.

Cadherin/Catenin 复合体是一组与细胞间紧密连接, 维持细胞极性, 保持组织结构完整密切相关的蛋白复合体. Cadherin/Catenin 复合体包括 I 型膜蛋白 Cadherin (根据分布不同可分为 E-Cadherin, N-Cadherin, P-Cadherin 三类) 和 Catenin (包括 α -, β -, γ -及 P120^{cas}). α -catenin 基因位于 5q21-22, 与粘连斑蛋白 (vinculin) 有同源性; β -catenin 基因位于 3p21.3-22, 氨基酸序列中具有重复的 Armadillo (玃玃, β -catenin 的果蝇同源物) 样结构, 并通过这个结构与 Cadherin 胞内肽段结合; γ -catenin 基因位于 17q21, 与 β -catenin 属同一个基因家族, 二者有 60% 以上的氨基酸序列相同, 可能与 β -catenin 竞争结合 Cadherin; P120^{cas} 基因位于 11q11, 是一种新发现的 Catenin 成员. 上述四者氨基酸序列中都具有相同的磷酸化位点, 易被酪氨酸激酶磷酸化. 在 Cadherin/Catenin 复合体中, β -catenin 和 γ -catenin 相互竞争与 Cadherin 胞内段结合; 而 α -catenin 一端与 β -catenin 或 γ -catenin 结合, 另一端与肌动蛋白细胞骨架结合; P120^{cas} 与 E-Cadherin 毗邻胞膜的区域结合, 在维持细胞结构的完整性和调节 Cadherin/Catenin 复合体的功能中起作用^[3].

β -catenin 是一种多功能胞质蛋白, 含 781 个氨基酸, 分子量约为 92–95 kDa, 并含有不同的蛋白结合功能域. 其结构为: 氨基末端约 130 个氨基酸, 含数个 GSK-3 β 和 CK I 的磷酸化位点; 羧基末端约 100 个氨基酸, 有活化相应靶基因转录的功能; 中间区域约 550 个氨基酸, 由 42 个氨基酸的 12–14 个重复序列的基本肽链单位组成, 形成 α -螺旋和连接环结构, 称为 Arm 区域, 含有与 Cadherin、APC 蛋白、TCF 结合的位点. 这些分子结构的特点决定了 β -catenin 在 Wnt 信号传导通路和 Cadherin/Catenin 复合体中都起重要的作用.

与 Cadherin 结合的 β -catenin 同参与 Wnt 信号传递的 β -catenin 是相互独立, 互不干涉, 还是可以通用? 早期研究表明 β -catenin 可以在这两种不同通路中通用. 即从细胞膜上脱离的 β -catenin 仍可进入到胞质, 参与 Wnt 信号通路的活化. 提示 Wnt 信号通路和 Cadherin/Catenin 复合体相互影响, β -catenin 在其中起桥梁作用.

1.2 Wnt 信号传导通路对 Cadherin/Catenin 复合体的影响 早期的研究表明, 在非洲爪蟾和果蝇晶胚中使 Cadherin 表达过量, 将会导致大量 β -catenin 受限与细胞膜上, 胞质内可用于入核, 参与 Wnt 信号传导的 β -catenin 数量下调^[4–5]. 然而通过 Wnt 信号刺激组织培养细胞后, 细胞胞质内 β -catenin 增加, 其与质膜上 Cadherin 的结合达到饱和, 细胞–细胞间的黏附作用得到增强^[6]. 这些实验提示 Cadherin 可能有将 Wnt 信号通路中的 β -catenin 局限于质膜的作用, 但由于上述实验中 Cadherin 与 β -catenin 的水平均受人工操作控制, 该结论的正确与否还有待进一步研究.

Slug/Snail 蛋白家族的锌指蛋白是 E-Cadherin 基因转录的抑制剂^[7–8]. 成纤维细胞生长因子受体 I (fibroblast growth factor receptor, FGF-R)^[9]、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF β)^[10] 以及 ErbB1/2^[11] 可以激活 Slug/Snail 蛋白的表达. Slug/Snail 的表达导致细胞–细胞间黏附功能下降, 细胞迁徙增加. 与此同时, E-Cadherin 的下调本身或伴随 Wnt 信号通路的协同作用引起胞质内 β -catenin 积累增多. 在对组织培养的细胞研究中发现, Slug 基因很可能是 Wnt 信号通路的下游 TCF/ β -catenin 复合体的靶基因, 通过结合 E-Cadherin 基因启动子区的一段回文序列抑制 E-Cadherin 基因的转录, 进而下调 E-Cadherin 的表达^[12–25]. 因此, Wnt 信号通路可以对 E-Cadherin 的表达进行调节. 另外, E-Cadherin 表达下调不仅降低了细胞–细胞间的黏附作用, 同时伴有 β -catenin 在胞质内的积累, Wnt 信号通路激活的阈值随之下调, 扩大/维持 Wnt 信号通路的活化.

Wnt 信号通路中的另一重要成员 APC 蛋白也在细胞–细胞间黏附中起一定作用. 早期的研究发现, APC 可定位于胞质膜突起的顶端, 并与胞内微管束相连^[13]. 这种 APC 蛋白的分布与以整合素为基础的黏附信号复合体活化

有关, 在指导细胞的定向移动中起一定作用^[14]. APC 蛋白同源物 E-APC 定位于细胞间的粘连接 (adherens junction, AJ), 并同时与 Cadherin 和 β -catenin 相连接. E-APC 基因突变引起 E-APC 蛋白缺失, 可引起细胞–细胞间黏附能力下降^[15], 胞质内 β -catenin 水平上升^[16].

1.3 Cadherin/Catenin 复合体对 Wnt 信号传导通路的影响 Cadherin/Catenin 复合体的结构和功能的完整性依赖于磷酸化的调节. E-Cadherin 胞质区内与 β -catenin 结合位点的丝/苏氨酸磷酸化^[17] 或 β -catenin N-端区域的丝/苏氨酸磷酸化^[18] 可导致 Cadherin/Catenin 复合体稳定性的上调. 然而 β -catenin 的酪氨酸残基磷酸化可引起 Cadherin/Catenin 复合体的分解, 这对于 β -catenin 转运入核, 激活 Wnt 信号通路是重要的. Tyr-142 是位于 β -catenin 上与 α -catenin 相互结合区域的唯一一个酪氨酸残基, 对稳定该区域的结构起重要作用^[19]. 胞质内酪氨酸激酶 Fer/Fyn 对 β -catenin 142 位酪氨酸残基 (Tyr-142) 的磷酸化可导致 β -catenin 与 α -catenin 结合的中断^[19]; 酪氨酸激酶 Src 或表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGF-R, 是一种具有酪氨酸激酶活性的跨膜蛋白) 及其同源物 ErbB2 对 β -catenin 654 位酪氨酸残基 (Tyr-654) 的磷酸化则引起 β -catenin 与 Cadherin 结合的中断^[19–20]. 酪氨酸激酶 Src/Fer 对 P120^{ctn} 的磷酸化使得 P120^{ctn} 与 Cadherin 的结合更加紧密, 同时导致 Cadherin/Catenin 复合体脱离细胞表面^[19–21]. 其中的原因可能是 P120^{ctn} 磷酸化的同时伴随有 β -catenin Tyr-654 的磷酸化, 具体机制未明^[19]. 一些针对组织培养细胞的实验研究显示酪氨酸激酶的活化可促进 β -catenin 入核. 致癌基因酪氨酸激酶 RON 受体 (RON receptor tyrosine kinase, RTK) 或肝细胞生长因子受体 (cMET) (具有酪氨酸激酶活性)、胰岛素类生长因子 (insulin-like growth factor, IGF) 二型受体的活化, 引起 β -catenin 酪氨酸位点的磷酸化, β -catenin 与 E-Cadherin 解离, 胞质中 β -catenin 的积累增加, TCF/ β -catenin 介导的基因转录增多^[23–24]. 反之, 酪氨酸蛋白去磷酸酶 (protein tyrosine phosphatases, PTPases) 的活化, 可增强 Cadherin/Catenin 稳定性, Cadherin 介导的细胞间黏附得到增强.

总之, 酪氨酸激酶的活化可以导致 Cadherin 介导的细胞–细胞间黏附的缺失, 并且通过直接释放 β -catenin 入胞质或活化 Cadherin 的内吞入胞, 使胞质中 β -catenin 水平升高^[19–22]. 通过磷酸化作用从 Cadherin/Catenin 复合体中释放出的 β -catenin 不仅在调节 Cadherin/Catenin 复合体的完整性和功能中起作用, 而且也可入核参与 Wnt 信号通路信号的传递.

1.4 其他因子对 Wnt 信号传导通路及 Cadherin/Catenin 复合体的影响 整合素连接激酶 (integrin-linked kinase, ILK) 是一种与细胞膜整合素 (integrin) 胞内区结合、与整合素耦联的激酶 (含有丝/苏氨酸蛋白激酶

活性). ILK 的活化或过度表达, 一方面使 E-Cadherin 表达量降低, 破坏细胞间的粘连, 一方面降低 GSK-3 β 的活性, 胞质 β -catenin 不被降解, 保持胞质 β -catenin 池的稳定, 并促进 β -catenin 进核, 激活 Wnt 信号通路^[25].

PS1 (presenilin 1) 是引起阿尔罕默氏病 (familial Alzheimer's disease, FAD) 的一种重要蛋白质^[26]. 目前认为 PS1 作为一种支架蛋白与 β -catenin 结合. 其可能通过协助 CKI 或 GSK-3 β 双磷酸化 β -catenin, 促进 β -catenin 的降解, 从而下调 β -catenin 的稳定性, 负向调节 Wnt 信号通路. 无论是否存在 Wnt 信号的刺激, 若 PS1 缺乏, 则 β -catenin 无法阶梯式磷酸化, β -catenin 的稳定性上调^[27]. 在 PS1^{-/-} 鼠来源的细胞或组织中, 支架蛋白 axin/APC 的表达并不能使所有胞质中参与 Wnt 信号通路的 β -catenin 降解掉, β -catenin 在胞质中稳定存在, 并累积入核^[28], 提示 PS1 并不依赖经典 Wnt 通路途径调节 β -catenin 的稳定性. 另外有报道认为在 Cadherin 结合有 P120^{ctn} 的前提下, PS1 可直接与 E-Cadherin 604-615 位的氨基酸结合, 稳定 β -catenin、 γ -catenin 与 E-Cadherin 的结合, 增强 Cadherin/Catenin 复合体与细胞骨架蛋白的联结. PS1 缺乏或功能的缺失会引起细胞-细胞间黏附功能的下降, 在大鼠上皮来源肿瘤的形成中起一定的作用^[29]. 然而也有报道认为 PS1 经酶解作用, 使 Cadherin 从膜-胞质分界处分裂, Cadherin/Catenin 复合体分解, 释放出 β -catenin, 胞质内游离的 β -catenin 增多, 细胞-细胞间黏附缺失^[30]. 不同的试验结论提示我们还需要对 PS1 的作用进行更加深入的研究. 但我们可以证实的是 PS1 不依赖于经典 Wnt 信号通路调节 β -catenin 的稳定性, 不仅在 Wnt 信号通路中而且也在 Cadherin/Catenin 复合体中起作用.

由上可以看出, 不仅 Wnt 信号通路、Cadherin/Catenin 复合体相互影响, 共同在 β -catenin 的调节中起作用, 其他的信号通路 (如 RTK 信号通路等) 也通过直接或间接的方式影响 β -catenin 的水平. 多种信号通路的组成成分相互关联、相互影响, 形成网络.

2 Wnt 信号通路、Cadherin/Catenin 复合体在人类肿瘤发生中的作用

异常的 Wnt 信号激活和/或细胞-细胞间黏附功能的缺失^[31-32] 对人类肿瘤的诱导和发展起一定的作用, 其中起关键作用的事件是 β -catenin 水平失控. 已知的通过抑制 β -catenin 降解, 进而上调 β -catenin 的途径包括 APC 蛋白、 β -catenin、GSK-3 β 、Axin 的突变; 一种新发现的可能在上调 β -catenin 中起作用的 PS1 的缺失 (不依赖经典 Wnt 信号通路途径) 等. APC 基因是一种典型的肿瘤抑制基因, 与结肠癌发生的关系极为密切. 在大多数结肠直肠癌中均发现 APC 基因突变, 他的突变导致 APC 蛋白“去顶”改变, 使其丧失与 β -catenin、Axin 相互作用的功能, APC 的失活可直接导致 β -catenin 在核内的积累, 异常激活 Wnt 信号通路^[33]. 在黑色素瘤、

无 APC 基因突变的结肠癌和其他类型的肿瘤如: 肝细胞癌、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌等^[34] 肿瘤细胞中可检测到 β -catenin (CTNNB1) 基因的突变 (主要发生在第三外显子). 其氨基端的 Ser/Thr 磷酸化位点突变可影响其降解过程, 造成 β -catenin 胞内水平升高, 从而激活 Wnt 信号通路. 另外在肝细胞癌^[35] 和存在错配修复缺陷的结肠癌^[36] 的肿瘤细胞中分别检测到 Axin1 和 Axin2 基因的突变. 他们的突变使 Axin 蛋白失去在复合体中所起到的支架作用, 正常的 β -catenin 降解过程受阻, β -catenin 异常升高, 激活异常的 Wnt 信号通路.

一些试验研究显示, 过表达 Cadherin 可以通过其在细胞表面结合 β -catenin, 进而减少胞质中的 β -catenin 而拮抗 Wnt 信号通路^[37]. 反之, Cadherin 下调, β -catenin 释放入胞质, 使得胞质中 β -catenin 积累增多. 多种人类恶性上皮细胞肿瘤如: 乳腺癌、家族性胃癌、食管癌、膀胱癌中存在有不同程度的 E-Cadherin 失活或表达缺失^[28, 38], 其机制不尽相同. 可能的机制包括: (1) E-Cadherin 基因 (CDH1) 本身的突变 (最常见的是框内突变); (2) CDH1 启动子区受抑制; (3) CDH1 启动子区的高甲基化^[38]. E-Cadherin 表达下调或缺失与肿瘤的发生、浸润、转移相关. 据报道, 在 E-Cadherin 缺失的胚胎干细胞中有 β -catenin/LEF-1 介导的基因转录活性. 当瞬时表达野生型 E-Cadherin cDNA 后, 转录活性被拮抗^[39]. 因此有人认为肿瘤细胞中基因突变的 E-Cadherin 同突变的 APC、Axin 等一样, 会引起胞质内 β -catenin 水平的增高, 功能性激活 Wnt 信号通路. 然而在对 26 种乳腺癌细胞株的研究中发现, E-Cadherin 的突变并没有组成性地激活 Wnt 信号通路^[33]. 这可能是由于乳腺癌细胞株中存在有正常活性的 APC/GSK-3 β /Axin 复合物, 降解掉了由于 E-Cadherin 突变, 从细胞膜上释放入胞质的 β -catenin. E-Cadherin 本身可调节胞质内 β -catenin 的水平, 而是否有 Wnt 信号通路的激活还要看可入核、与 TCF/LEF 结合介导转录的 β -catenin 水平.

E-Cadherin 的表达除了受其基因的突变、启动子区的高甲基化等调节之外, 在人类肝细胞肿瘤 (HCC) 细胞上还发现有 31% 是由 Snail 转录因子调节的^[40]. Snail 过表达, 抑制 E-Cadherin 基因的转录, E-Cadherin 表达下调, 细胞-细胞间黏附功能缺失, 与手术切除 HCC 的被膜/肝门静脉转移呈正相关. 另外在乳腺癌细胞株中 Snail 的另一家族成员 Slug 在下调 E-Cadherin 的表达上起作用.

此外, 酪氨酸激酶活化和一些具有酪氨酸激酶活性的生长因子受体一起下调 Cadherin 的表达, 释放 β -catenin 入胞质, β -catenin 积累增多, 异常激活 Wnt 信号通路. 提示酪氨酸激酶活化在肿瘤的发生发展及转移中起一定作用.

总之, 信号传导通路的研究是整个生命科学研究前沿领域最活跃的热点之一. 其中 Wnt 信号传导通路又是研究中的重点. Wnt 信号传导通路不仅与 Cadherin/Catenin

复合体相互作用、相互影响,而且也涉及到其他信号传导通路中的组分,形成网络,这个网络的中心是 β -catenin.因此Wnt信号通路与哪些信号传导通路相互作用、相互沟通,其分子机制如何,是需要进一步研究的重要问题.

恶性肿瘤发生是一个多因素作用、多基因参与,经过多个阶段才最终形成的极其复杂的生物学现象.肿瘤细胞中以Wnt信号通路、Cadherin/Catenin复合体以及其他信号通路形成的网络中,关键事件是 β -catenin在胞质内降解/积累调节失控.网络中有癌基因,也有抑癌基因,他们通过遗传或非遗传途径在多种人类常见恶性肿瘤发生和发展过程中起重要作用.研究这些基因在肿瘤细胞中的特征性改变,可以为肿瘤的早期诊断以及预防提供良好的分子标记.对于肿瘤组织中高甲基化(可引起E-Cadherin的缺失)、高磷酸化(可降低Cadherin/Catenin复合体的稳定性, β -catenin释放增多)等情况,可针对性的进行干预,以期逆转.

因此,进一步对Wnt信号通路以及其以 β -catenin为中心涉及到的网络的研究,将极大的促进对肿瘤生物学特性的了解和认识.

3 参考文献

- Karim R, Tse G, Putti T, Scolyer R, Lee S. The significance of the Wnt pathway in the pathology of human cancers. *Pathology* 2004;36:120-128
- Aberle H, Bauer A, Stappert J, Kispert A, Kemler R. β -catenin is a target for the ubiquitin-proteasome pathway. *EMBO J* 1997;16:3797-3804
- Davis MA, Ireton RC, Reynolds AB. A Core function for p120-catenin in cadherin turnover. *J Cell Biol* 2003;163:525-534
- Heasman J, Crawford A, Goldstone K, Garner-Hamrick P, Gumbiner B, McCrean P, Kintner C, Noro CY, Wylie C. Overexpression of cadherins and underexpression of β -catenin inhibit dorsal mesoderm induction in early *Xenopus* embryos. *Cell* 1994;79:791-803
- Sanson B, White P, Vincent JP. Uncoupling cadherin-based adhesion from wingless signalling in *Drosophila*. *Letter Nature* 1996;383:627-630
- Hinck L, Nelson WJ, Papkoff J. Wnt-1 modulates cell-cell adhesion in mammalian cells by stabilizing β -catenin binding to the cell adhesion protein cadherin. *J Cell Biol* 1994;124:729-741
- Cano A, Perez-Moreno MA, Rodrigo I, Locascio A, Blanco MJ, del Barrio MG, Portillo F, Nieto MA. The transcription factor Snail controls epithelial-mesenchymal transitions by repressing E-cadherin expression. *Nat Cell Biol* 2000;2:76-83
- Battle E, Sancho E, Franci C, Dominguez D, Monfar M, Baulida J, Garcia De Herreros A. The transcription factor Snail is a repressor of E-cadherin gene expression in epithelial tumour cells. *Nat Cell Biol* 2000;2:84-89
- Ciruna B, Rossant J. FGF signaling regulates mesoderm cell fate specification and morphogenetic movement at the primitive streak. *Dev Cell* 2001;1:37-49
- Peinado H, Quintanilla M, Cano A. Transforming growth factor β -1 induces snail transcription factor in epithelial cell lines: mechanisms for epithelial mesenchymal transitions. *J Biol Chem* 2003;278:21113-21123
- Conacci-Sorrell M, Simcha I, Ben-Yedidia T, Blechman J, Savagner P, Ben-Ze'ev A. Autoregulation of E-cadherin expression by cadherin-cadherin interactions: the roles of β -catenin signaling, Slug, and MAPK. *J Cell Biol* 2003;163:847-857
- Jamora C, DasGupta R, Koceniowski P, Fuchs E. Links between signal transduction, transcription and adhesion in epithelial bud development. *Letter Nature* 2003;422:317-322
- Nathke IS, Adams CL, Polakis P, Sellin JH, Nelson WJ. The adenomatous polyposis coli tumor suppressor protein localizes to plasma membrane sites involved in active cell migration. *J Cell Biol* 1996;134:165-179
- Etienne-Manneville S, Hall A. Cdc42 regulates GSK-3 β and adenomatous polyposis coli to control cell polarity. *Letter Nature* 2003;421:753-756
- Hamada F, Bienz M. A *Drosophila* APC tumour suppressor homologue functions in cellular adhesion. *Nat Cell Biol* 2002;4:208-213
- Yu X, Waltzer L, Bienz M. A new *Drosophila* APC homologue associated with adhesive zones of epithelial cells. *Nat Cell Biol* 1999;1:144-151
- Lickert H, Bauer A, Kemler R, Stappert J. Casein Kinase II phosphorylation of E-cadherin increases E-cadherin/ β -catenin interaction and strengthens cell-cell adhesion. *J Biol Chem* 2000;275:5090-5095
- Bek S, Kemler R. Protein kinase CKII regulates the interaction of β -catenin with α -catenin and its protein stability. *J Cell Sci* 2002;115:4743-4753
- Piedra J, Miravet S, Castano J, Palmer HG, Heisterkamp N, Garcia de Herreros A, Dunach M. P120 Catenin-associated fer and fyn tyrosine kinases regulate β -catenin Tyr-142 phosphorylation and β -catenin- α -catenin interaction. *Mol Cell Biol* 2003;23:2287-2297
- Roura S, Miravet S, Piedra J, Garcia de Herreros A, Dunach M. Regulation of E-cadherin/catenin association by tyrosine phosphorylation. *J Biol Chem* 1999;274:36734-36740
- Rosato R, Veltmaat JM, Groffen J, Heisterkamp N. Involvement of the tyrosine kinase fer in cell adhesion. *Mol Cell Biol* 1998;18:5762-5770
- Le TL, Yap AS, Stow JL. Recycling of E-cadherin: A potential mechanism for regulating cadherin dynamics. *J Cell Biol* 1999;146:219-232
- Danilkovitch-Miagkova A, Miagkov A, Skeel A, Nakaigawa N, Zbar B, Leonard EJ. Oncogenic mutants of RON and MET receptor tyrosine kinases cause activation of the β -catenin pathway. *Mol Cell Biol* 2001;21:5857-5868
- Morali OG, Delmas V, Moore R, Jeanney C, Thiery JP, Larue L. IGF-II induces rapid β -catenin relocation to the nucleus during epithelium to mesenchyme transition. *Oncogene* 2001;20:4942-4950
- Menke A, Philippi C, Vogelmann R, Seidel B, Lutz MP, Adler G, Wedlich D. Down-regulation of E-cadherin gene expression by collagen type I and type III in pancreatic cancer cell lines. *Cancer Res* 2001;61:3508-3517
- Haass C, De Strooper B. The presenilins in Alzheimer's disease-proteolysis holds the key. *Science* 1999;286:916-919
- Kang DE, Soriano S, Frosch MP, Collins T, Naruse S, Sisodia SS, Leibowitz G, Levine F, Koo EH. Presenilin1 facilitates the constitutive turnover of β -catenin: differential activity of alzheimer's disease-linked PS1 mutants in the β -catenin-signaling pathway. *J Neurosci* 1999;19:4229-4237
- Kang DE, Soriano S, Xia X, Eberhart CG, De Strooper B, Zheng H, Koo EH. Presenilin couples the paired phosphorylation of β -catenin independent of axin: implications for β -catenin activation in tumorigenesis. *Cell* 2002;110:751-762
- Baki L, Marambaud P, Efthimiopoulos S, Georgakopoulos A, Wen P, Cui W, Shioi J, Koo E, Ozawa M, Friedrich VL Jr, Robakis NK. Presenilin-1 binds cytoplasmic epithelial cadherin, inhibits cadherin/p120 association, and regulates stability and function of the cadherin/catenin adhesion complex. *PNAS* 2001;98:2381-2386
- Marambaud P, Shioi J, Serban G, Georgakopoulos A, Sarner S, Nagy V, Baki L, Wen P, Efthimiopoulos S, Shao Z, Wisniewski T, Robakis NK. A presenilin-1/ γ -secretase cleavage releases the E-cadherin intracellular domain and regulates disassembly of adherens junctions. *EMBO J* 2002;21:1948-1956

- 31 Christofori G. Changing neighbours, changing behaviour: cell adhesion molecule-mediated signalling during tumour progression. *EMBO J* 2003;22:2318-2323
- 32 Pagliarini RA, Xu T. A genetic screen in drosophila for metastatic behavior. *Science* 2003;302:1227-1231
- 33 van de Wetering M, Barker N, Harkes IC, van der Heyden M, Dijk NJ, Hollestelle A, Klijn JGM, Clevers H, Schutte M. Mutant E-cadherin breast cancer cells do not display constitutive wnt signaling. *Cancer Res* 2001;61:278-284
- 34 Morin PJ. β -catenin signaling and cancer. *Bioessays* 1999;21:1021-1030
- 35 Satoh S, Daigo Y, Furukawa Y, Kato T, Miwa N, Nishwaki T, Kawasoe T, Ishiguro H, Fujita M, Tokino T, Sasaki Y, Imaoka S, Murata M, Shimano T, Yamaoka Y, Nakamura Y. AXIN1 mutations in hepatocellular carcinomas, and growth suppression in cancer cells by virus-mediated transfer of AXIN1. *Nat Genet* 2000;24:245-250
- 36 Liu W, Dong X, Mail M, Seelan RS, Taniguchi K, Krishnadath KK, Halling KC, Cunningham JM, Boardman LA, Qian C, Christensen E, Schmidt SS, Roche PC, Smith DI, Thibodeau SN. Mutations in AXIN2 cause colorectal cancer with defective mismatch repair by activating β -catenin/TCF signalling. *Nat Genet* 2000;26:146-147
- 37 Gottardi CJ, Wong E, Gumbiner BM. E-Cadherin suppresses cellular transformation by inhibiting β -catenin signaling in an adhesion-independent manner. *J Cell Biol* 2001;153:1049-1060
- 38 Conacci-Sorrell M, Zhurinsky J, Ben-Ze'ev A. The cadherin-catenin adhesion system in signaling and cancer. *J Clin Invest* 2002;109:987-991
- 39 Orsulic S, Huber O, Aberle H, Arnold S, Kemler R. E-cadherin binding prevents β -catenin nuclear localization and β -catenin/LEF-1-mediated transactivation. *J Cell Sci* 1999;112:1237-1245
- 40 Sugimachi K, Tanaka S, Kameyama T, Taguchi K, Aishima S, Shimada M, Sugimachi K, Tsuneyoshi M. Transcriptional Repressor Snail and progression of Human Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2003;9:2657-2664

编辑 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

2005年全国慢性胰腺炎学术会议征文通知

会议将于2005年4月22-24日在南京召开。会议除了邀请专家作专题报告外，还将在大会上交流国内在本病中取得的成绩，以进一步推动国内慢性胰腺炎的研究工作。热烈欢迎消化科，外科，影像科，病理科医师踊跃投稿并参加会议。

1 内容

(1)慢性胰腺炎的流行病学与病因学研究；(2)慢性胰腺炎的诊断；(3)慢性胰腺炎的治疗；(4)其他有关胰腺疾病的基础研究和临床。

2 征文要求

(1)送审的论文要求全文，摘要(800-1000字)各一份，电脑打印(附软盘)。摘要格式为：论文题目，[目的]，[方法]，[结果]，[结论]，附上单位，通讯地址，作者姓名，邮编，联系电话。(2)已在全国公开刊物上发表的论文不予受理。(3)送审论文须经单位审核后盖章。寄：南京市中央路42号江苏省医学会学术会务部 马敬安收(邮编：210008 电话：025-83641271)，信封上注明“慢性胰腺炎会议稿”。(4)欢迎以E-mail方式投稿，地址：jsma@vip.163.com (请写明邮政通讯处)

3 截稿日期

2005-02-28(以邮戳为准)