

# Cathepsin S的表达与消化系肿瘤的关系

李东, 徐静

## ■背景资料

自从20世纪20年代提出组织蛋白酶的概念以来,从组织蛋白酶A到组织蛋白酶Z都有报道。近年来,在人类肿瘤中与组织蛋白酶的研究中,虽然多数人将视线集中到了组织蛋白酶B和L的身上,但是家族的另一个成员,组织蛋白酶S(Cat S)也发挥了举足轻重的作用,尤其在肿瘤血管的生成和血管内外肿瘤细胞的转移的关系引起人们的高度重视。

李东, 徐静, 广西医科大学第一附属医院 广西壮族自治区南宁市 530021

广西壮族自治区基础专项研究基金资助项目, No. 0836008

作者贡献分布: 论文写作由李东完成, 审校由徐静完成。

通讯作者: 李东, 530021, 广西壮族自治区南宁市, 广西医科大学第一附属医院微创外科. lidong3000@sina.com

收稿日期: 2008-05-31 修回日期: 2008-07-15

接受日期: 2008-07-29 在线出版日期: 2008-09-18

## Relationship between expression of Cathepsin S and digestive system neoplasms

Dong Li, Jing Xu

Dong Li, Jing Xu, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Supported by: the Foundation for Basic Research Programs of Guangxi Zhuang Autonomous Region, No. 0836008

Correspondence to: Dong Li, Department of General Surgery, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. lidong3000@sina.com

Received: 2008-05-31 Revised: 2008-07-15

Accepted: 2008-07-29 Published online: 2008-09-18

## Abstract

Cathepsin, a kind of cysteine proteinases, is found in the 1920 and able to degrade extracellular matrix (ECM) components. Cathepsin S is a single-chain and non-glycosylated cysteine proteinase ubiquitously distributed in lysosomes. Apart from its role in human digestive system neoplasms, Cathepsin S was also identified to participate in the occurrence of astrocytoma, glioblastoma, prostatic carcinoma and lung cancer. It is found that cathepsin S is directly involved in vascular matrix remodeling. In addition, the expression of cathepsin S is associated with the angiogenesis, growth and metastasis of tumors. This article reviews the relationship between cathepsin S expression and digestive system neoplasms.

**Key Words:** Cathepsin S; Cancer; Metastasis; Inhibitor

Li D, Xu J. Relationship between expression of Cathepsin S and digestive system neoplasms. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(26): 2980-2983

## 摘要

组织蛋白酶(Cathepsin)在蛋白降解中起重要作用。组织蛋白酶S(Cathepsin S, Cat S)属半胱氨酸蛋白水解酶,作为一个单链酶,没有糖基化位点。依据细胞类型和细胞微环境, Cat S可在多处分布并发挥功能。除消化系肿瘤外,还参与星形细胞瘤、成胶质细胞瘤、前列腺癌、肺癌等肿瘤的发生。Cat S能够降解细胞外基质分子,参与肿瘤血管生成和血管内外肿瘤细胞的转移。本文就对Cat S的表达与消化系肿瘤的关系作一综述。

**关键词:** 组织蛋白酶S; 肿瘤; 转移; 抑制剂

李东, 徐静. Cathepsin S的表达与消化系肿瘤的关系. *世界华人消化杂志* 2008; 16(26): 2980-2983

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/2980.asp>

## 0 引言

近年来,在人类肿瘤与组织蛋白酶的研究中发现,组织蛋白酶S(Cathepsin S, Cat S)介导的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)降解在许多组织中起到了关键性的作用,尤其在肿瘤血管的生成和血管内外肿瘤细胞的转移的关系引起人们的高度重视。依据细胞类型和细胞微环境, Cat S可在多处分布并发挥功能,参与生长因子、血管增殖调节及协助其他细胞因子调节等,有助于细胞迁移、增殖及凋亡等的调节。由于底物的广泛特异性,对许多分子进行修饰、加工,使他们活化、失活,发挥重要的作用<sup>[1]</sup>。

## 1 Cat S的理化性质及生物学活性

Cat S属半胱氨酸蛋白水解酶,分子质量24 000 kDa,首先于1975年由Kirschke *et al*<sup>[2]</sup>从牛淋巴结中提取出来,主要分布在脾脏、淋巴结、心脏、抗原递呈细胞。由于序列同源性, Cat S与Cat L、Cat H、Cat B分别有57%、41%、31%的同源性。不同的是, Cat S为一个单链酶,没有糖基化位点。Cat S能够降解细胞外基质分子,例如:层粘连蛋白,胶原,弹力蛋白,硫酸软骨素。此外, Cat S对细胞外PH值有较强的稳定性。Cat S的表

## ■同行评议者

陈洪, 副教授, 东南大学附属中大医院消化科; 张国梁, 主任医师, 天津市第一中心医院消化内科

达多半被联想到单核-巨噬细胞谱系. 分泌巨噬细胞衍生的组织蛋白酶在病理和生理条件下都能影响细胞外基质的再造. 炎症介质能增加巨噬细胞分泌Cat S从而增加细胞外基质的降解. 生长因子如基本的成纤维细胞生长因子能够上调Cat S的表达. 此外, Cat S的表达主要受骨髓来源的APC抑制; 在一些细胞类型他的mRNA表达活性受IFN- $\gamma$ 的上调<sup>[3-5]</sup>.

## 2 Cat S与消化系肿瘤

**2.1 胰岛细胞瘤** Wang *et al*<sup>[6]</sup>在对鼠胰岛细胞瘤模型的研究中发现人为敲除Cat S将减少血管生成和肿瘤细胞增殖, 从而抑制实体瘤的进展. 使用同样的方法, 缺少Cat S抑制剂却导致了相反的结果. 虽然促进有丝分裂的血管内皮生长因子, 转化生长因子 $\beta$ -1和生成血管的内皮他汀的水平在未应用Cat S及半胱氨酸组织蛋白酶抑制剂C的鼠组织中无明显改变, 但肿瘤组织中基本的成纤维细胞生长因子, 血清I类胰岛素生长因子水平在未应用半胱氨酸组织蛋白酶抑制剂C的鼠组织中已升高, 血清I类胰岛素生长因子在未应用Cat S的鼠也升高. 体外用血管生成因子和炎症因子刺激血管内皮细胞可促进Cat S的表达, 抑制Cat S的活性可以减少微血管生成. Cat S表达不仅由肿瘤细胞产生, 而且间质成纤维细胞和炎症细胞也能产生. 这些细胞能够产生细胞因子和蛋白, 诱导产生Cat S, 组成了Cat S分泌和激活的细胞外网络<sup>[7-9]</sup>.

**2.2 肝细胞癌** 长期以来, 人们认为内皮来源的新生血管是肿瘤获得血液供应的唯一途径. 近年研究发现Cat S可能在诱导肿瘤新生血管形成中发生重要作用. 通过建立鼠肝细胞癌模型, Ryschich *et al*<sup>[10]</sup>发现血供丰富的肿瘤血管生成经历了两个不同的阶段. 首先, 血管口径增粗, 接下来在肿瘤晚期大量新生血管生成. 为了弄清肿瘤血管生成的分子路径, 他们直接从正常肝和肿瘤组织中提取出内皮细胞, 然后设计基因表达轮廓实验来鉴别在管腔中的基因. 结果提示: Cat S在血管生成时高表达, 并且Cat S在内皮细胞表达高于浸润淋巴细胞, 这表明Cat S可能参与肝细胞癌新生血管的形成. 血管内皮细胞能够分泌多种化学生成素, 并且可通过相应的受体以旁分泌的方式增殖, 这表明了趋化因子信号通路在肿瘤相关内皮细胞表现了最重要的作用并直接调节血管重塑. 这是运用鼠肝细胞癌模型, 第一个全面阐述肝癌发生时肝血管

特殊变化的研究. 这全新的思路对设计用抗血管生成来治疗肝癌有重要的意义.

## 3 Cat S与其他肿瘤

Cat S在细胞外环境的高度稳定性和降解ECM的性质都有助于肿瘤的侵袭. Flannery *et al*<sup>[11]</sup>证实Cat S在星形细胞瘤中高表达, 在IV级肿瘤中表达量最高. 在体外侵袭实验中, 对U251MG细胞(来源于成胶质细胞瘤)应用Cat S抑制剂, 导致侵袭细胞的数量减少了60%, 表明Cat S在肿瘤细胞侵袭中发挥了重要作用. 此外, Cat S在成胶质细胞瘤的过度表达与肿瘤进展和预后不良相关, 提示Cat S可能作为一个有效的预后指标<sup>[12]</sup>. Wurl *et al*<sup>[13]</sup>在对软组织肉瘤的免疫组织化学研究证实65%的样本有Cat S表达, 并且其表达与预后不良和复发相关. 前列腺癌Cat S的表达也出现上调<sup>[14]</sup>. 特殊的是, Kos *et al*<sup>[15]</sup>发现Cat S在肺癌组织中高表达, Cat S表达低的患者死亡风险却较高, 并且Cat S在淋巴结的表达要高于在肿瘤本身和肺实质的表达. 这些发现表明对于Cat S还有许多工作要做, 以便找出是否在不同的肿瘤类型Cat S扮演不同的角色.

## 4 Cat S与肿瘤的侵袭、转移

肿瘤生长和转移依赖于血管生成. 肿瘤血管生成主要步骤为: 经过无血管的缓慢生长期后, 肿瘤细胞释放多种血管生长因子如VEGF、bFGF等, 引起血管内皮细胞形态改变, 基底膜以及周围的ECM降解, 内皮细胞迁移、增殖, 新血管生成和重建. 肿瘤生成时, VEGF, bFGF等因子作用于内皮细胞, 引起内皮细胞活化, Cat S分泌增多, 降解基底膜和周围的细胞外基质. 适当的基质降解不仅是内皮细胞迁移和管腔形成所必需, 还可以释放储存其中的血管新生物质如碱性成纤维细胞生长因子, 使他们具有血管新生活性, 从而促进肿瘤血管生成<sup>[8]</sup>. 此外, Cat S刺激层粘连蛋白产生血管生成前体 $\gamma$ 2碎片并能抑制IV型胶原来源的抗血管生成肽增殖, 从而促进血管生成, 表明Cat S在血管生成和转移中发挥重要作用<sup>[6]</sup>. Punturieri *et al*<sup>[16]</sup>发现Cat S的底物, 细胞外弹力蛋白, 与血管生成、肿瘤生长相关. 他的退化产物促进了血管生成, 弹力蛋白-肿瘤细胞相互作用在肿瘤进展过程中起重要作用. 这种细胞能够产生空泡类型的H<sup>+</sup>-ATP酶, 酸化细胞外环境, 从而增加Cat S降解ECM组分的能力. 因此, Cat S的过度表达一方面通过增加ECM内的生长因子的生物利用度促进肿瘤增长, 另一方

### ■研发前沿

组织蛋白酶S(Cat S)介导的细胞外基质(ECM)降解在许多组织中起到了关键性的作用, 尤其在肿瘤血管的生成和血管内外肿瘤细胞的转移的关系引起人们的高度重视.

### ■相关报道

Wang *et al*发现人为敲除Cat S将减少血管生成和肿瘤细胞增殖, 从而抑制实体瘤的进展. Ryschich *et al*发现Cat S可能参与肝细胞癌新生血管的形成. Kos *et al*发现Cat S在肺癌组织中高表达, Cat S表达低的患者死亡风险却较高, 并且Cat S在淋巴结的表达要高于在肿瘤本身和肺实质的表达.

## ■创新盘点

本文首次对Cat S在消化系肿瘤中作用的国内外研究进展进行综述。

面直接提高ECM组分的降解,结果促进肿瘤细胞侵袭、转移形成继发性肿瘤<sup>[6,17]</sup>。

## 5 Cat S的抑制剂

Cat S与肿瘤密切相关,其抑制剂的研究可能为肿瘤治疗提供新手段。醛类(Aldehydes)肽醛是组织蛋白酶抑制剂中的主要类型。近年来对该类抑制剂的研究重点主要集中在获得对Cat S有高度特异性的醛类抑制剂上。Walker *et al*在肽的C末端引入乙二醛基,得到了一系列对组织蛋白酶活性很高的新的肽醛类化合物-肽乙二醛或称肽- $\alpha$ -酮- $\beta$ -醛,其中化合物1对Cat S具有很强的抑制作用,可能是目前报道的活性最强的Cat S的可逆性抑制剂。腈类(Nitriles)肽腈化合物由于其结构中腈基碳能亲核进攻半胱氨酸蛋白酶活性中心的硫负离子,形成化合物与酶共价结合的可逆的硫代亚胺型中间产物而阻止酶活性的发挥,如对Cat S有抑制的二肽腈类化合物5。脲类(hydrazones)肽脲类化合物通常是合成醛类Cat S抑制剂的中间产物,但他们本身也可以通过酶的s-进攻被保护的碳原子形成四面体结构,从而抑制Cat S的活性。 $\beta$ -内酰胺类( $\beta$ -lactams)内酰胺类结构是抗生素及丝氨酸蛋白酶抑制剂的药效基团,一些3位含酰胺的化合物对Cat S有很强的抑制活性。

上述几种抑制剂是近年来发现的组织蛋白酶抑制剂的主要结构类型,他们可有效抑制Cat S的活性,从而遏制肿瘤的发展、转移<sup>[18-22]</sup>。市场上也出现很多针对Cat S的药物,很多已经进入III期临床,但是关于应用于消化器官肿瘤的抗Cat S药物尚未见报道。

## 6 结论

尽管目前对Cat S在肿瘤中作用的研究已经取得了不少进展,但这仍是一个存在许多未知数的研究领域,特别是Cat S与肝癌关系的研究只限于动物模型阶段。因此,进一步测定人HCC组织中Cat S的表达,观察Cat S在不同细胞骨架的定位,深入研究这一关键点在肝细胞癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)的发生发展中的变化规律,对于弄清疾病发生发展的分子机制,采取合理的传导阻断手段治疗疾病等方面均有重要价值。

## 7 参考文献

- 1 Bromme D, Kaleta J. Thiol-dependent cathepsins: pathophysiological implications and recent advances in inhibitor design. *Curr Pharm Des* 2002; 8:

- 1639-1658
- 2 Kirschke H, Schmidt I, Wiederanders B. Cathepsin S. The cysteine proteinase from bovine lymphoid tissue is distinct from cathepsin L (EC 3.4.22.15). *Biochem J* 1986; 240: 455-459
- 3 Wiederanders B, Bromme D, Kirschke H, von Figura K, Schmidt B, Peters C. Phylogenetic conservation of cysteine proteinases. Cloning and expression of a cDNA coding for human cathepsin S. *J Biol Chem* 1992; 267: 13708-13713
- 4 Zheng T, Kang MJ, Crothers K, Zhu Z, Liu W, Lee CG, Rabach LA, Chapman HA, Homer RJ, Aldous D, De Sanctis GT, Underwood S, Graupe M, Flavell RA, Schmidt JA, Elias JA. Role of cathepsin S-dependent epithelial cell apoptosis in IFN-gamma-induced alveolar remodeling and pulmonary emphysema. *J Immunol* 2005; 174: 8106-8115
- 5 Liuzzo JP, Petanceska SS, Moscatelli D, Devi LA. Inflammatory mediators regulate cathepsin S in macrophages and microglia: A role in attenuating heparan sulfate interactions. *Mol Med* 1999; 5: 320-333
- 6 Wang B, Sun J, Kitamoto S, Yang M, Grubb A, Chapman HA, Kalluri R, Shi GP. Cathepsin S controls angiogenesis and tumor growth via matrix-derived angiogenic factors. *J Biol Chem* 2006; 281: 6020-6029
- 7 Gocheva V, Zeng W, Ke D, Klimstra D, Reinheckel T, Peters C, Hanahan D, Joyce JA. Distinct roles for cysteine cathepsin genes in multistage tumorigenesis. *Genes Dev* 2006; 20: 543-556
- 8 Shi GP, Sukhova GK, Kuzuya M, Ye Q, Du J, Zhang Y, Pan JH, Lu ML, Cheng XW, Iguchi A, Perrey S, Lee AM, Chapman HA, Libby P. Deficiency of the cysteine protease cathepsin S impairs microvessel growth. *Circ Res* 2003; 92: 493-500
- 9 Rodroquez J, Vazquez J, Corte MD, Lamelas M, Bongera M, Corte MG, Alvarez A, Allende M, Gonzalez L, Sonchez M, Vijande M, Garcia Muniz J, Vizoso F. Clinical significance of cathepsin D concentration in tumor cytosol of primary breast cancer. *Int J Biol Markers* 2005; 20: 103-111
- 10 Ryschich E, Lizdenis P, Itrich C, Benner A, Stahl S, Hamann A, Schmidt J, Knolle P, Arnold B, Hummerling GJ, Ganss R. Molecular fingerprinting and autocrine growth regulation of endothelial cells in a murine model of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2006; 66: 198-211
- 11 Flannery T, Gibson D, Mirakhur M, McQuaid S, Greenan C, Trimble A, Walker B, McCormick D, Johnston PG. The clinical significance of cathepsin S expression in human astrocytomas. *Am J Pathol* 2003; 163: 175-182
- 12 Flannery T, McConnell RS, McQuaid S, McGregor G, Mirakhur M, Martin L, Scott C, Burden R, Walker B, McGoochan C, Johnston PG. Detection of cathepsin S cysteine protease in human brain tumour microdialysates in vivo. *Br J Neurosurg* 2007; 21: 204-209
- 13 Wurl P, Taubert H, Meye A, Dansranjav T, Weber E, Gonther D, Berger D, Schmidt H, Dralle H, Rath FW. Immunohistochemical and clinical evaluation of cathepsin expression in soft tissue sarcomas. *Virchows Arch* 1997; 430: 221-225
- 14 Fernandez PL, Farri X, Nadal A, Fernandez E, Peiro N, Sloane BF, Shi GP, Chapman HA, Campo E, Cardesa A. Expression of cathepsins B and S in the progression of prostate carcinoma. *Int J Cancer* 2001;

- 95: 51-55
- 15 Kos J, Sekirnik A, Kopitar G, Cimerman N, Kayser K, Stremmer A, Fiehn W, Werle B. Cathepsin S in tumours, regional lymph nodes and sera of patients with lung cancer: relation to prognosis. *Br J Cancer* 2001; 85: 1193-1200
- 16 Punturieri A, Filippov S, Allen E, Caras I, Murray R, Reddy V, Weiss SJ. Regulation of elastinolytic cysteine proteinase activity in normal and cathepsin K-deficient human macrophages. *J Exp Med* 2000; 192: 789-799
- 17 Flannery T, McQuaid S, McGoohan C, McConnell RS, McGregor G, Mirakhur M, Hamilton P, Diamond J, Cran G, Walker B, Scott C, Martin L, Ellison D, Patel C, Nicholson C, Mendelow D, McCormick D, Johnston PG. Cathepsin S expression: An independent prognostic factor in glioblastoma tumours--A pilot study. *Int J Cancer* 2006; 119: 854-860
- 18 Jedinak A, Maliar T. Inhibitors of proteases as anticancer drugs. *Neoplasma* 2005; 52: 185-192
- 19 Gauthier JY, Black WC, Courchesne I, Cromlish W, Desmarais S, Houle R, Lamontagne S, Li CS, Masse F, McKay DJ, Ouellet M, Robichaud J, Truchon JF, Truong VL, Wang Q, Percival MD. The identification of potent, selective, and bioavailable cathepsin S inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 2007; 17: 4929-4933
- 20 Inagaki H, Tsuruoka H, Hornsby M, Lesley SA, Spraggon G, Ellman JA. Characterization and optimization of selective, nonpeptidic inhibitors of cathepsin S with an unprecedented binding mode. *J Med Chem* 2007; 50: 2693-2699
- 21 Bekkali Y, Thomson DS, Betageri R, Emmanuel MJ, Hao MH, Hickey E, Liu W, Patel U, Ward YD, Young ER, Nelson R, Kukulka A, Brown ML, Crane K, White D, Freeman DM, Labadia ME, Wildeson J, Spero DM. Identification of a novel class of succinyl-nitrile-based Cathepsin S inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 2007; 17: 2465-2469
- 22 Chatterjee AK, Liu H, Tully DC, Guo J, Eppele R, Russo R, Williams J, Roberts M, Tuntland T, Chang J, Gordon P, Hollenbeck T, Tumanut C, Li J, Harris JL. Synthesis and SAR of succinamide peptidomimetic inhibitors of cathepsin S. *Bioorg Med Chem Lett* 2007; 17: 2899-2903

## ■同行评价

本文选题新颖, 语言流畅, 层次分明, 具有一定的学术价值。

编辑 李军亮 电编 郭海丽

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

## 世界华人消化杂志名词术语标准

**本刊讯** 本刊名词术语一律标准化, 前后统一, 如原词过长且多次出现者, 可于首次出现时写出全称加括号内注简称, 以后直接用简称。医学名词以全国自然科学名词审定委员会公布的《生理学名词》、《生物化学名词与生物物理学名词》、《化学名词》、《植物学名词》、《人体解剖学名词》、《细胞生物学名词》及《医学名词》系列为准, 药名以《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编的《药名词汇》为准, 国家食品药品监督管理局批准的新药, 采用批准的药名; 创新性新药, 请参照我国药典委员会的“命名原则”, 新译名词应附外文。公认习用缩略语可直接应用(建议第一次也写出全称), 如ALT, AST, mAb, WBC, RBC, Hb, T, P, R, BP, PU, GU, DU, ACTH, DNA, LD<sub>50</sub>, HBsAg, HCV RNA, AFP, CEA, ECG, IgG, IgA, IgM, TCM, RIA, ELISA, PCR, CT, MRI等。为减少排印错误, 外文、阿拉伯数字、标点符号必须正确打印在A4纸上。中医药名词英译要遵循以下原则: (1)有对等词者, 直接采用原有英语词, 如中风stroke, 发热fever; (2)有对应词者应根据上下文合理选用原英语词, 如八法eight principal methods; (3)英语中没有对等词或相应词者, 宜用汉语拼音, 如阴yin, 阳yang, 阴阳学说yinyangology, 人中renzhong, 气功qigong; 汉语拼音要以词为单位分写, 如weixibao nizhuanwan(胃细胞逆转丸), guizhitang(桂枝汤)。通常应小写。(常务副总编辑: 张海宁 2008-09-18)