

接触蛋白-1在实体肿瘤中的作用

陈德虎, 俞继卫, 姜波健

陈德虎, 俞继卫, 姜波健, 上海交通大学医学院附属第三人民医院普外一科 上海市 201900
姜波健, 教授, 主任医师, 博士生导师, 主要从事胃肠道肿瘤基础与临床的研究.

上海交大医学院科研基金资助项目, No. 13XJ10028

上海市卫生局科研基金资助项目, No. 20134393

国家自然科学基金资助项目, No. 81101850

作者贡献分布: 陈德虎负责文献检索与论文撰写; 俞继卫与姜波健负责论文修改与审核.

通讯作者: 姜波健, 教授, 主任医师, 博士后, 博士生导师, 201900, 上海市宝山区漠河路280号, 上海交通大学医学院附属第三人民医院普外一科. jiang_md@hotmail.com
电话: 021-56691101-6132

收稿日期: 2015-04-27 修回日期: 2015-06-12

接受日期: 2015-08-10 在线出版日期: 2015-10-28

Roles of contactin-1 in solid tumors

De-Hu Chen, Ji-Wei Yu, Bo-Jian Jiang

De-Hu Chen, Ji-Wei Yu, Bo-Jian Jiang, the First Department of General Surgery, the 3rd People's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201900, China

Supported by: Science Research Foundation of Shanghai Jiaotong University School of Medicine, No. 13XJ10028; the Shanghai Municipal Health Bureau Foundation of China, No. 20134393; the National Natural Science Foundation of China, No. 81101850

Correspondence to: Bo-Jian Jiang, Professor, Chief Physician, the First Department of General Surgery, the 3rd People's Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, 280 Mohe Road, Baoshan District, Shanghai 201900, China. jiang_md@hotmail.com

Received: 2015-04-27 Revised: 2015-06-12

Accepted: 2015-08-10 Published online: 2015-10-28

Abstract

The neural cell adhesion molecule contactin-1 (CNTN1), first identified as a member of the contactin subpopulation of the immunoglobulin superfamily, is associated with many other cell surface proteins expressed on a variety

of neurocytes, contributing to their functions and maturation. It has been recently found that the abnormal expression of CNTN1 has a close correlation with tumor initiation, development, invasiveness, metastasis and prognosis. The acquired metastatic ability of cancer cells with the capacities of invasiveness, metastasis, adherence and proliferation, in which abnormal gene expression may play an important role. This review focuses on the current advances in research of CNTN1 in the nerve system, and mainly in the malignant tumors, with an aim to provide new clues to clinical prevention, diagnosis and treatment of these malignancies.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Contactin-1; Neoplasm; Targeted therapy

Chen DH, Yu JW, Jiang BJ. Roles of contactin-1 in solid tumors. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(30): 4785-4791 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4785.aspx> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4785>

摘要

神经细胞黏附分子接触蛋白-1(contactin-1, CNTN1)最早作为神经接触分子免疫球蛋白超家族(immunoglobulin superfamily, IgSF)的一员被发现, 与多种神经细胞表面蛋白存在关联, 参与介导了多种神经细胞的功能和神经系统的生长发育. 近年来随着对其研究的深入, 发现CNTN1的异常表达与肿瘤的发生、发展、侵袭、转移及预后有着密切的关联. 恶性肿瘤具有转移能力是因为其中的

背景资料

接触蛋白-1(contactin-1, CNTN1)介导了多种神经细胞的功能和神经系统的生长发育. 随着对其研究的深入, 发现CNTN1的异常表达与肿瘤的发生、发展、侵袭、转移及预后有着密切的关联.

同行评议者

吴文溪, 教授, 主任医师, 江苏省人民医院普外科, 南京医科大学第一附属医院

■ 研发前沿

近年来, 肿瘤靶向治疗的进展随着分子生物学技术的发展和发病机制从细胞、分子水平的进一步认识已经进入了一个全新的时代. CNTN1参与神经系统的生长发育, 但其在肿瘤中的作用及其确切机制目前仍不清楚, 本文着重探讨CNTN1其在肿瘤中的研究进展, 为临床预防和诊治肿瘤提供新策略.

一些细胞族群具有侵袭、转移、黏附及增殖的能力, 而基因表达的异常在其中发挥着重要的作用. 本文综述了CNTN1在神经系统中的作用, 并着重探讨其在肿瘤中的研究进展, 为临床预防和诊治肿瘤提供新策略.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 接触蛋白-1; 肿瘤; 靶向治疗

核心提示: 接触蛋白-1(contactin-1, CNTN1)参与神经系统的生长发育. 随着对其研究的深入, 发现CNTN1的异常表达与肿瘤的发生、发展、侵袭、转移及预后有着密切的关联. 本文着重探讨CNTN1其在肿瘤中的研究进展, 为临床预防和诊治肿瘤提供新策略.

陈德虎, 俞继卫, 姜波健. 接触蛋白-1在实体肿瘤中的作用. 世界华人消化杂志 2015; 23(30): 4785-4791 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/4785.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i30.4785>

0 引言

肿瘤是严重威胁人类健康的高发病率和死亡率的疾病, 研究^[1]证实, 早期发现、早期诊断及早期治疗对于防治肿瘤、降低死亡率及改善预后具有重要的意义. 因此, 长期以来寻找能作为早期诊断、靶向治疗的肿瘤标志物一直是肿瘤基础和临床研究关注的焦点. 接触蛋白-1(contactin-1, CNTN1)是一种神经细胞黏附因子(neural cell adhesion molecule, NCAM), 属于神经接触分子免疫超家族中的一员, 最初被发现表达在多种神经元细胞表面. 目前, 针对CNTN1的研究主要集中在两方面: 一方面是CNTN1参与神经细胞分化、迁移、轴突生长、突触形成、髓鞘形成和神经冲动传导等神经系统的生长发育^[2-6]以及多种神经细胞功能^[7-9]; 另一方面是CNTN1是近年来发现的一个与肿瘤侵袭转移能力相关的基因, 在肿瘤的浸润和转移过程中发挥着重要作用^[10-12]. 而研究CNTN1与肿瘤的侵袭转移的关系在肿瘤早期诊断、靶向治疗和改善预后中具有重要意义. 已有临床和基础实验发现, CNTN1在肿瘤原发灶中的表达高于其癌旁组织, 并与肿瘤分期和淋巴结转移相关^[13,14], 干扰肿瘤细胞中CNTN1的表达能抑制肿瘤细胞的侵袭转移能力^[10]. 因此, CNTN1有望成为新型的肿瘤诊断

标志物和肿瘤靶向治疗的靶点, 在肿瘤诊断和治疗方面具有良好的临床应用前景.

1 CNTN1的蛋白结构

接触蛋白是免疫球蛋白超家族中的一个亚群, 其成员包括CNTN1、CNTN2、CNTN3、CNTN4、CNTN5和CNTN6^[7,15]. CNTN1是第一个被识别的接触蛋白成员^[16], 基因位于染色体12q11-q12区域, 分子量为135 kDa, 其结构由6个Ig样的区域, 4个III型纤维连接蛋白样(fibronectin type III-like, FN III-like)片段和以锚定的方式连接在细胞膜上的糖基磷脂酰肌醇(glycosyl phosphatidylinositol, GPI)组成^[17].

2 CNTN1在神经系统中研究进展

CNTN1是一种GPI锚定的细胞表面蛋白, 在神经元细胞和神经胶质细胞均有不同程度的表达, 参与了神经系统的生长发育. 体外实验研究^[18,19]表明, CNTN1在神经元细胞轴突延伸, 神经胶质细胞髓鞘和神经元细胞轴突隔膜样连接过程中, 均发挥重要作用. CNTN1与多种已被证实具有信号传导功能的细胞表面蛋白连结, 参与了多种信号传导通路. 通过与受体蛋白酪氨酸激酶α(receptor protein tyrosine phosphatase α, RPTP-α)顺式连结, 将细胞外信号传导至Scr激酶家族中的一员Fyn激酶上, 参与调节细胞的活动性; 通过与RPTP-β反式连结, 参与介导了神经元细胞突触的生长^[20]; 通过与PTPRZ连结, 促进神经元轴突生长^[21]和少突胶质前体细胞的发育^[22]. 此外, CNTN1充当配体与Notch受体结合, 促进少突胶质细胞的发育成熟^[23]. 同样, 体内实验研究^[24-26]显示, CNTN1对于神经元细胞的轴突导向和突触形成至关重要. 相反, CNTN1基因敲除的老鼠在数周后死于严重的共济失调综合征^[27]. 老年化伴随的记忆力下降过程中, CNTN1基因表达量也随之降低^[28]. CNTN1基因突变使神经肌肉结合点的CNTN1基因表达缺失可最终导致致命的先天性肌病^[29].

3 CNTN1在肿瘤中作用的研究进展

上述研究专注于CNTN1在神经系统中的调控作用, 但在神经系统之外, CNTN1的相关研究却很少被报道. 然而, 近年来随着对CNTN1研究的逐渐深入, 有学者认为CNTN1可能参与肿瘤的发生和发展. 其基于以下两方面的考虑:

一方面, 研究^[30,31]表明NCAM中某些成员具有促进肿瘤细胞的移动, 侵袭和转移的能力, 而CNTN1是一种NCAM; 另一方面, *CNTN1*基因位于染色体12q11-q12区域, 而在人类多种肿瘤中, 12q11-q12是一个基因断裂点区域^[17]. 正因如此, CNTN1在人类肿瘤中的调控作用得到日益关注.

3.1 肺癌 近年来, Su等^[10]通过基因芯片技术, 针对一系列具有不同侵袭能力的肺癌细胞系, 分析其基因表达的差异性, 首次发现*CNTN1*基因是影响肺癌细胞侵袭能力的基因之一. 另外, 研究人员对具有不同侵袭能力的肺癌细胞系进行CNTN1 mRNA和蛋白进行检测, 发现侵袭能力越高的肺癌细胞系, CNTN1的mRNA和蛋白的表达量越高. 反之, 侵袭能力较弱的肺癌细胞系的CNTN1的mRNA和蛋白的表达量也较弱. 通过上述实验进一步证实了*CNTN1*基因在肺癌细胞系的侵袭力中具有重要作用. 临床研究中, 研究人员利用免疫组织化学技术(immunohistochemistry, IHC)检测临床65例的肺癌患者原发灶中CNTN1的表达含量. 发现早期肺癌患者原发灶中的CNTN1表达较弱, 而进展期肺癌患者原发灶中的CNTN1表达较高. 并且, 利用实时定量聚合酶链反应(real-time quantitative polymerase chain reaction, qPCR)技术检测原发灶中CNTN1 mRNA的表达, 发现其在已发生转移的肺癌患者原发灶中的表达比未发生转移的肺癌患者原发灶中的表达明显增加. 此外, 原发灶中CNTN1的表达也与患者的术后复发时间和生存率有关. 体内实验中, 应用小发夹RNA技术(short hairpin RNA, shRNA)对肺癌细胞系进行CNTN1的基因干扰, 可降低肺癌细胞的活动性及黏着能力. 纤维状肌动蛋白(filamentous-actin, F-actin)是一种与细胞活动性相关的蛋白, 在细胞迁移活动中扮演着重要的角色^[32]. 利用shRNA技术干扰*CNTN1*基因表达后, F-actin表达量也随之下降. 而针对裸鼠的体内实验, 也得到了相应的结果. 通过裸鼠尾静脉注射肿瘤细胞建立肺转移模型中, 实验组和对照组之间出现了显著的差异, 实验组裸鼠在肺内转移结节上明显小于对照组, 并且生存时间也显著优于后者^[10].

众所周知, 吸烟是引发肺癌的主要危险因素之一. 研究证实, 4-甲基亚硝胺基-1-3-吡啶基-1-丁酮[4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-

1-butanone, NNK]不但在烟草中含量较高^[33], 而且体内和体外实验发现其是强致癌物质^[34]. 令人新奇的是, NNK是通过调控CNTN1的表达从而增强肺癌细胞的侵袭转移能力^[35]. 总之, 我们认为CNTN1在肺癌的侵袭转移过程中发挥着重要作用. 以CNTN1为新靶点的药物治疗和基因治疗为肺癌的新辅助治疗技术提供了更多的可能.

3.2 口腔鳞状细胞癌 研究人员采用IHC技术, 观察临床上45例口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)患者原发灶CNTN1的表达, 统计分析CNTN1的表达与患者性别、年龄、肿瘤大小、临床分期、病理分级和淋巴道转移的关系, 发现CNTN1的表达与OSCC患者的淋巴道转移相关. 此外, 统计分析CNTN1的表达与OSCC复发、转移和生存的关系, 发现其与OSCC患者的5年生存率及无瘤存活率相关. 体内实验表明, RNA干扰高表达CNTN1的OSCC细胞增殖活性没有变化, 但是侵袭能力显著降低. 因此, CNTN1可作为OSCC患者淋巴道转移和预后的标志物, 并有望成为抗OSCC作用新型靶点^[36].

3.3 食管鳞状细胞癌 针对CNTN1是否在食管鳞状细胞癌(oesophageal squamous cell carcinoma, ESCC)中起到调控作用的研究中, 研究人员分别检测临床上ESCC患者的原发灶和对应的癌旁组织中的CNTN1蛋白和mRNA的表达含量. 结果表明, 相对于ESCC患者的癌旁组织, ESCC患者原发灶CNTN1 mRNA含量要明显增加, 并且与其血管内皮生长因子-C(vascular endothelial growth factor-C, VEGF-C)mRNA和低氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1)mRNA相关. 此外, ESCC患者原发灶CNTN1蛋白的表达与其肿瘤分期、淋巴结转移和淋巴管侵袭相关^[13]. 研究表明, VEGF和其受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)促进了肿瘤的血管和淋巴管生成^[37,38]. 针对体外ESCC细胞系研究中, 发现VEGF-C是通过调控CNTN1的表达, 从而促进ESCC细胞系的侵袭能力^[12]. 因此, *CNTN1*在ESCC的发生和发展中发挥重要作用, 并有望成为治疗ESCC的新型基因靶点.

3.4 胃癌 CNTN1在胃癌中的表达情况和调控作用鲜有报道. 然而, 近年来国内学者研究证实CNTN1可能参与了胃癌的发生、淋巴结

■创新盘点

本文通过检索最近几年来国内外有关CNTN1与肿瘤研究的文献, 首次较为系统地阐述CNTN1在肿瘤中的作用, 以便研究者更好地了解CNTN1在肿瘤中的研究进展, 进一步深入研究CNTN1在肿瘤中的作用及确切机制, 为肿瘤的预防及诊治提供新的研究方向.

应用要点

本文通过系统地阐述CNTN1在肿瘤中的生物学作用及促进肿瘤侵袭转移的机制, 寻找与肿瘤侵袭转移密切相关新的关键分子及新靶点, 为临床预防和诊治肿瘤提供新的理论依据和策略。

转移, 并且与胃癌患者的预后相关。临床研究中, 研究人员选取原发性胃癌患者肿瘤原发灶和癌旁的正常胃黏膜组织标本, 行IHC检测VEGF-C、VEGFR-3和CNTN1蛋白表达, 测定VEGFR-3阳性淋巴管密度(VEGFR-3-positive vessel density, FVD)和D2-40阳性淋巴管密度(lymphatic vessel density, LVD)。结果表明, 胃癌组织中VEGF-C、VEGFR-3和CNTN1蛋白表达显著高于癌旁胃黏膜组织, 并且与TNM分期、淋巴管浸润、淋巴结转移和患者预后相关。应用VEGFR-3检测胃癌淋巴管密度时, CNTN1蛋白阳性表达者FVD明显高于阴性者。同时, 相关分析发现CNTN1蛋白表达与VEGF-C、VEGFR-3蛋白表达呈正相关^[14,39]。研究表明许多肿瘤中VEGF-C和VEGFR-3参与新生淋巴管的形成、肿瘤细胞迁移、浸润及远处播散^[40-43]。因此, VEGF-C/VEGFR-3轴在胃癌组织淋巴管生成和淋巴道转移过程中具有重要作用。CNTN1或许是VEGF-C/VEGFR-3轴作用通路上的一个重要因子。而最近有学者研究证实CNTN1确实是VEGF-C/VEGFR-3轴作用通路上的一个关键分子, 增强了胃癌细胞的侵袭能力。研究人员干扰胃癌细胞系MKN45中的VEGFR-3的表达可导致CNTN1的表达降低^[11]。

此外, 最近我们的科研小组研究^[44]证实, 胃癌原发灶中CNTN1蛋白的表达与胃癌患者的TNM分期、淋巴结转移和患者预后相关。体内体外研究发现, CNTN1通过增加EMT转录因子Slug的表达抑制E-cadherin表达, 相反促进N-cadherin的表达从而增强胃癌细胞迁移、侵袭和转移的能力。

总之, CNTN1在胃癌原发灶中异常表达, 可能是胃癌新生淋巴管生成的分子基础, 影响胃癌淋巴道的转移, 对胃癌的诊断治疗及预后有一定的指导价值。

3.5 其他肿瘤 在神经系统中, CNTN1一般只参与了正常神经系统的生长发育。然而, 近年来国外学者研究证实CNTN1也参与神经系统星形细胞胶质瘤中的发生和发展。研究^[45,46]表明, CNTN1在正常星形细胞胶质中并不表达。相反, CNTN1在星形细胞胶质瘤呈高表达, 调控胶质细胞的侵袭能力。并且CNTN1表达与星形细胞胶质瘤的恶性程度相关^[47]。

此外, 研究发现CNTN1与黑色素瘤^[48]、

子宫内膜癌^[49]、肝细胞癌^[50]及前列腺癌^[51]均有一定程度的关联。但是, 在其肿瘤组织中, CNTN1调控肿瘤的发生和发展过程的具体机制, 仍有待于更深层次的研究。

4 CNTN1参与肿瘤进展的调控机制

随着生物分子学技术的迅速发展, 以各种功能基因作为靶点的肿瘤治疗方法成为目前研究的一个热点。针对CNTN1在肿瘤中具体的调控机制引起国内外研究者的兴趣。已有研究^[42]报道CNTN1能促进肿瘤细胞的迁移能力和侵袭力的生物学效应, 很可能是由于他作为VEGF-C/VEGFR-3轴的下游效应分子, 参与到肿瘤的浸润和转移过程中, Src/p38丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)介导的C/EBP信号通路是其作用机制上不可或缺的一环。此外, 研究证实CNTN1可通过以下两个途径促进肿瘤细胞的迁移和侵袭。(1)F-actin与肿瘤细胞活性相关, 可促进肿瘤细胞的迁移和侵袭能力。CNTN1通过上调下游效应分子RhoA的表达间接的促进F-actin的表达, 从而促进肿瘤细胞的迁移和侵袭;(2)E-钙黏蛋白(E-cadherin)是上皮细胞黏着连接的黏附分子, 在很多上皮肿瘤中, 通常其表达降低或功能缺失^[52]。抑制E-cadherin的表达, 可有效增强肿瘤细胞的迁移和侵袭能力^[53,54]。转录因子Snail、Slug、Twist、ZEB1及SIP1在mRNA水平可有效抑制E-cadherin的表达^[55]。已有研究报道, 一方面CNTN1通过抑制转录因子Slug的表达, 间接抑制E-cadherin的表达从而促进肿瘤细胞的迁移和侵袭; 另一方面CNTN1通过抑制PH结构域富含亮氨酸蛋白磷酸酶2(PH domain leucine-rich repeat protein phosphatase 2, PHLPP2)的表达间接促进蛋白激酶B(protein kinase B, PKB/AKT)表达, 达到抑制E-cadherin表达的效应, 最终促进肿瘤细胞的迁移和侵袭。

5 结论

目前针对CNTN1的研究主要集中在神经系统中, 在肿瘤中的研究还比较少。其次, 在肿瘤的相关研究中, 主要集中在CNTN1的表达及功能方面的研究, CNTN1影响肿瘤的发生、发展及转移等机制仍不是很清楚。CNTN1在肿瘤中调控的具体机制的研究仅处于初步阶段, 随着研究者对CNTN1与肿瘤关系研究的不断深入, 其

异常表达对肿瘤的影响机制也将被逐渐揭示。而异常表达的CNTN1则可能成为肿瘤早期诊断的重要检测指标, 揭示CNTN1影响肿瘤进展的机制则为肿瘤分子靶向治疗提供更多的可能, 有望为肿瘤的预防、诊断、治疗和预后提供新的思路。

6 参考文献

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- Bizzoca A, Corsi P, Polizzi A, Pinto MF, Xenaki D, Furley AJ, Gennarini G. F3/Contactin acts as a modulator of neurogenesis during cerebral cortex development. *Dev Biol* 2012; 365: 133-151 [PMID: 22360968 DOI: 10.1016/j.ydbio.2012.02.011]
- Çolakoglu G, Bergstrom-Tyrberg U, Berglund EO, Ranscht B. Contactin-1 regulates myelination and nodal/paranodal domain organization in the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: E394-E403 [PMID: 24385581 DOI: 10.1073/pnas.1313769110]
- Fujita N, Nagata S. Contactin 1 knockdown in the hindbrain induces abnormal development of the trigeminal sensory nerve in *Xenopus* embryos. *Dev Genes Evol* 2007; 217: 709-713 [PMID: 17891416 DOI: 10.1007/s00427-007-0183-y]
- Massaro A, Bizzoca A, Corsi P, Pinto MF, Carratù MR, Gennarini G. Significance of F3/Contactin gene expression in cerebral cortex and nigrostriatal development. *Mol Cell Neurosci* 2012; 50: 221-237 [PMID: 22579730 DOI: 10.1016/j.mcn.2012.05.003]
- Puzzo D, Bizzoca A, Privitera L, Furnari D, Giunta S, Girolamo F, Pinto M, Gennarini G, Palmeri A. F3/Contactin promotes hippocampal neurogenesis, synaptic plasticity, and memory in adult mice. *Hippocampus* 2013; 23: 1367-1382 [PMID: 23939883 DOI: 10.1002/hipo.22186]
- Bouyain S, Watkins DJ. The protein tyrosine phosphatases PTPRZ and PTPRG bind to distinct members of the contactin family of neural recognition molecules. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 2443-2448 [PMID: 20133774 DOI: 10.1073/pnas.0911235107]
- Huang J, Asawa T, Takato T, Sakai R. Cooperative roles of Fyn and cortactin in cell migration of metastatic murine melanoma. *J Biol Chem* 2003; 278: 48367-48376 [PMID: 13129922 DOI: 10.1074/jbc.M308213200]
- Zeng L, D'Alessandri L, Kalousek MB, Vaughan L, Pallen CJ. Protein tyrosine phosphatase alpha (PTPalpha) and contactin form a novel neuronal receptor complex linked to the intracellular tyrosine kinase fyn. *J Cell Biol* 1999; 147: 707-714 [PMID: 10562275 DOI: 10.1083/jcb.147.4.707]
- Su JL, Yang CY, Shih JY, Wei LH, Hsieh CY, Jeng YM, Wang MY, Yang PC, Kuo ML. Knockdown of contactin-1 expression suppresses invasion and metastasis of lung adenocarcinoma. *Cancer Res* 2006; 66: 2553-2561 [PMID: 16510572 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2645]
- Qin XJ, Dai DJ, Gao ZG, Huan JL, Zhu L. Effect of lentivirus-mediated shRNA targeting VEGFR-3 on proliferation, apoptosis and invasion of gastric cancer cells. *Int J Mol Med* 2011; 28: 761-768 [PMID: 21805024 DOI: 10.3892/ijmm.2011.758]
- Liu P, Zhou J, Zhu H, Xie L, Wang F, Liu B, Shen W, Ye W, Xiang B, Zhu X, Shi R, Zhang S. VEGF-C promotes the development of esophageal cancer via regulating CNTN-1 expression. *Cytokine* 2011; 55: 8-17 [PMID: 21482472 DOI: 10.1016/j.cyto.2011.03.008]
- Liu P, Chen S, Wu W, Liu B, Shen W, Wang F, He X, Zhang S. Contactin-1 (CNTN-1) overexpression is correlated with advanced clinical stage and lymph node metastasis in oesophageal squamous cell carcinomas. *Jpn J Clin Oncol* 2012; 42: 612-618 [PMID: 22581910 DOI: 10.1093/jcco/hys066]
- Yu JW, Wu SH, Lu RQ, Wu JG, Ni XC, Zhou GC, Jiang HG, Zheng LH, Li XQ, Du GY, Jiang BJ. Expression and significances of contactin-1 in human gastric cancer. *Gastroenterol Res Pract* 2013; 2013: 210205 [PMID: 23606831 DOI: 10.1155/2013/210205]
- Bizzoca A, Corsi P, Gennarini G. The mouse F3/contactin glycoprotein: structural features, functional properties and developmental significance of its regulated expression. *Cell Adh Migr* 2009; 3: 53-63 [PMID: 19372728 DOI: 10.4161/cam.3.1.7462]
- Shimoda Y, Watanabe K. Contactins: emerging key roles in the development and function of the nervous system. *Cell Adh Migr* 2009; 3: 64-70 [PMID: 19262165 DOI: 10.4161/cam.3.1.7764]
- Berglund EO, Ranscht B. Molecular cloning and in situ localization of the human contactin gene (CNTN1) on chromosome 12q11-q12. *Genomics* 1994; 21: 571-582 [PMID: 7959734 DOI: 10.1006/geno.1994.1316]
- Gennarini G, Durbec P, Boned A, Rougon G, Goridis C. Transfected F3/F11 neuronal cell surface protein mediates intercellular adhesion and promotes neurite outgrowth. *Neuron* 1991; 6: 595-606 [PMID: 2015094 DOI: 10.1016/0896-6273(91)90062-5]
- Pesheva P, Gennarini G, Goridis C, Schachner M. The F3/11 cell adhesion molecule mediates the repulsion of neurons by the extracellular matrix glycoprotein J1-160/180. *Neuron* 1993; 10: 69-82 [PMID: 7678967 DOI: 10.1016/0896-6273(93)90243-K]
- Umemori H, Sato S, Yagi T, Aizawa S, Yamamoto T. Initial events of myelination involve Fyn tyrosine kinase signalling. *Nature* 1994; 367: 572-576 [PMID: 7509042 DOI: 10.1038/367572a0]
- Sakurai T, Lustig M, Nativ M, Hemperly JJ, Schlessinger J, Peles E, Grumet M. Induction of neurite outgrowth through contactin and Nr-CAM by extracellular regions of glial receptor tyrosine phosphatase beta. *J Cell Biol* 1997; 136: 907-918 [PMID: 9049255 DOI: 10.1083/jcb.136.4.907]
- Lamprianou S, Chatzopoulou E, Thomas JL, Bouyain S, Harroch S. A complex between contactin-1 and the protein tyrosine phosphatase PTPRZ controls the development of oligodendrocyte precursor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 17498-17503 [PMID: 21969550 DOI: 10.1073/pnas.1108774108]
- Hu QD, Ang BT, Karsak M, Hu WP, Cui XY, Duka T, Takeda Y, Chia W, Sankar N, Ng YK, Ling

同行评价

本文对于神经细胞黏附因子家族中的CNTN1与肿瘤的相关性的综述, 认为CNTN1可能与肿瘤的发生发展存在一定关系, 为肿瘤治疗提供可能有用的信息。

- EA, Maciag T, Small D, Trifonova R, Kopan R, Okano H, Nakafuku M, Chiba S, Hirai H, Aster JC, Schachner M, Pallen CJ, Watanabe K, Xiao ZC. F3/contactin acts as a functional ligand for Notch during oligodendrocyte maturation. *Cell* 2003; 115: 163-175 [PMID: 14567914 DOI: 10.1016/S0092-8674(03)00810-9]
- 24 Berglund EO, Murai KK, Fredette B, Sekerková G, Marturano B, Weber L, Mugnaini E, Ranscht B. Ataxia and abnormal cerebellar microorganization in mice with ablated contactin gene expression. *Neuron* 1999; 24: 739-750 [PMID: 10595523 DOI: 10.1016/S0896-6273(00)81126-5]
- 25 Perrin FE, Rathjen FG, Stoeckli ET. Distinct subpopulations of sensory afferents require F11 or axonin-1 for growth to their target layers within the spinal cord of the chick. *Neuron* 2001; 30: 707-723 [PMID: 11430805 DOI: 10.1016/S0896-6273(01)00315-4]
- 26 Falk J, Bonnon C, Girault JA, Faivre-Sarrailh C. F3/contactin, a neuronal cell adhesion molecule implicated in axogenesis and myelination. *Biol Cell* 2002; 94: 327-334 [PMID: 12500940]
- 27 Fetissov SO, Bergström U, Johansen JE, Hökfelt T, Schalling M, Ranscht B. Alterations of arcuate nucleus neuropeptidergic development in contactin-deficient mice: comparison with anorexia and food-deprived mice. *Eur J Neurosci* 2005; 22: 3217-3228 [PMID: 16367788 DOI: 10.1111/j.1460-9568.2005.04513.x]
- 28 Shimazaki K, Hosoya H, Takeda Y, Kobayashi S, Watanabe K. Age-related decline of F3/contactin in rat hippocampus. *Neurosci Lett* 1998; 245: 117-120 [PMID: 9605499 DOI: 10.1016/S0304-3940(98)00179-7]
- 29 Compton AG, Albrecht DE, Seto JT, Cooper ST, Ilkovski B, Jones KJ, Challis D, Mowat D, Ranscht B, Bahlo M, Froehner SC, North KN. Mutations in contactin-1, a neural adhesion and neuromuscular junction protein, cause a familial form of lethal congenital myopathy. *Am J Hum Genet* 2008; 83: 714-724 [PMID: 19026398 DOI: 10.1016/j.ajhg.2008.10.022]
- 30 Prag S, Lepekhn EA, Kolkova K, Hartmann-Petersen R, Kawa A, Walmod PS, Belman V, Gallagher HC, Berezin V, Bock E, Pedersen N. NCAM regulates cell motility. *J Cell Sci* 2002; 115: 283-292 [PMID: 11839780]
- 31 Shtutman M, Levina E, Ohouo P, Baig M, Roninson IB. Cell adhesion molecule L1 disrupts E-cadherin-containing adherens junctions and increases scattering and motility of MCF7 breast carcinoma cells. *Cancer Res* 2006; 66: 11370-11380 [PMID: 17145883 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2106]
- 32 Cooper JA. The role of actin polymerization in cell motility. *Annu Rev Physiol* 1991; 53: 585-605 [PMID: 2042972 DOI: 10.1146/annurev.ph.53.030191.003101]
- 33 Tobacco habits other than smoking; betel-quid and areca-nut chewing; and some related nitrosamines. IARC Working Group. Lyon, 23-30 October 1984. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum* 1985; 37: 1-268 [PMID: 3866741]
- 34 Hecht SS, Hoffmann D. Tobacco-specific nitrosamines, an important group of carcinogens in tobacco and tobacco smoke. *Carcinogenesis* 1988; 9: 875-884 [PMID: 3286030 DOI: 10.1093/carcin/9.6.875]
- 35 Hung YH, Hung WC. 4-(Methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) enhances invasiveness of lung cancer cells by up-regulating contactin-1 via the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor/ERK signaling pathway. *Chem Biol Interact* 2009; 179: 154-159 [PMID: 19027725 DOI: 10.1016/j.cbi.2008.10.042]
- 36 Wu HM, Cao W, Ye D, Ren GX, Wu YN, Guo W. Contactin 1 (CNTN1) expression associates with regional lymph node metastasis and is a novel predictor of prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma. *Mol Med Rep* 2012; 6: 265-270 [PMID: 22580838 DOI: 10.3892/mmr.2012.910]
- 37 Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004; 25: 581-611 [PMID: 15294883 DOI: 10.1210/er.2003-0027]
- 38 Hoebe A, Landuyt B, Highley MS, Wildiers H, Van Oosterom AT, De Bruijn EA. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 549-580 [PMID: 15602010 DOI: 10.1124/pr.56.4.3]
- 39 吴生华, 俞继卫, 郑林海, 吴巨钢, 倪晓春, 李晓强, 杜光桦, 姜波健. CNTN-1、VEGF-C和VEGFR-3在胃癌组织中的表达及其临床意义. *中国普外基础与临床杂志* 2011; 18: 142-148
- 40 Matsumura S, Oue N, Mitani Y, Kitadai Y, Yasui W. DNA demethylation of vascular endothelial growth factor-C is associated with gene expression and its possible involvement of lymphangiogenesis in gastric cancer. *Int J Cancer* 2007; 120: 1689-1695 [PMID: 17230534 DOI: 10.1002/ijc.22433]
- 41 Morita H, Ishikawa Y, Akishima-Fukasawa Y, Ito K, Akasaka Y, Nishimura C, Igarashi Y, Miki K, Ishii T. Histopathological predictor for regional lymph node metastasis in gastric cancer. *Virchows Arch* 2009; 454: 143-151 [PMID: 19104832 DOI: 10.1007/s00428-008-0717-3]
- 42 Su JL, Yang PC, Shih JY, Yang CY, Wei LH, Hsieh CY, Chou CH, Jeng YM, Wang MY, Chang KJ, Hung MC, Kuo ML. The VEGF-C/Flt-4 axis promotes invasion and metastasis of cancer cells. *Cancer Cell* 2006; 9: 209-223 [PMID: 16530705 DOI: 10.1016/j.ccr.2006.02.018]
- 43 Mäkinen T, Norrmén C, Petrova TV. Molecular mechanisms of lymphatic vascular development. *Cell Mol Life Sci* 2007; 64: 1915-1929 [PMID: 17458498 DOI: 10.1007/s00018-007-7040-z]
- 44 Chen H, Yu JW, Wu JG, Wang SL, Jiang BJ. Significances of contactin-1 expression in human gastric cancer and knockdown of contactin-1 expression inhibits invasion and metastasis of MKN45 gastric cancer cells. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015 May 8. [Epub ahead of print] [PMID: 25952582 DOI: 10.1007/s00432-015-1973-7]
- 45 Cho H, Shimazaki K, Takeuchi K, Kobayashi S, Watanabe K, Oguro K, Masuzawa T, Kawai N. Biphasic changes in F3/contactin expression in the gerbil hippocampus after transient ischemia. *Exp Brain Res* 1998; 122: 227-234 [PMID: 9776521]
- 46 Koch T, Brugger T, Bach A, Gennarini G, Trotter J. Expression of the immunoglobulin superfamily cell adhesion molecule F3 by oligodendrocyte-

- lineage cells. *Glia* 1997; 19: 199-212 [PMID: 9063727 DOI: 10.1002/(SICI)1098-1136(199703)19: 3<199: : AID-GLIA3>3.0.CO; 2-V]
- 47 Eckerich C, Zapf S, Ulbricht U, Müller S, Fillbrandt R, Westphal M, Lamszus K. Contactin is expressed in human astrocytic gliomas and mediates repulsive effects. *Glia* 2006; 53: 1-12 [PMID: 16078236 DOI: 10.1002/glia.20254]
- 48 Maurer A, Roesch A, Hafner C, Stempf T, Wild P, Meyer S, Landthaler M, Vogt T. Identification of new genes associated with melanoma. *Exp Dermatol* 2011; 20: 502-507 [PMID: 21410771 DOI: 10.1111/j.1600-0625.2011.01254.x]
- 49 Mhawech-Fauceglia P, Wang D, Kesterson J, Clark K, Monhollen L, Odunsi K, Lele S, Liu S. Microarray analysis reveals distinct gene expression profiles among different tumor histology, stage and disease outcomes in endometrial adenocarcinoma. *PLoS One* 2010; 5: e15415 [PMID: 21079744 DOI: 10.1371/journal.pone.0015415.s001]
- 50 Tsai KH, Hsien HH, Chen LM, Ting WJ, Yang YS, Kuo CH, Tsai CH, Tsai FJ, Tsai HJ, Huang CY. Rhubarb inhibits hepatocellular carcinoma cell metastasis via GSK-3- β activation to enhance protein degradation and attenuate nuclear translocation of β -catenin. *Food Chem* 2013; 138: 278-285 [PMID: 23265488 DOI: 10.1016/j.foodchem.2012.10.038]
- 51 Vinarskaja A, Yamanaka M, Ingenwerth M, Schulz WA. DNA Methylation and the HOXC6 Paradox in Prostate Cancer. *Cancers (Basel)* 2011; 3: 3714-3725 [PMID: 24213107 DOI: 10.3390/cancers3043714]
- 52 Cavallaro U, Christofori G. Cell adhesion and signalling by cadherins and Ig-CAMs in cancer. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 118-132 [PMID: 14964308 DOI: 10.1038/nrc1276]
- 53 Behrens J, Mareel MM, Van Roy FM, Birchmeier W. Dissecting tumor cell invasion: epithelial cells acquire invasive properties after the loss of uvomorulin-mediated cell-cell adhesion. *J Cell Biol* 1989; 108: 2435-2447 [PMID: 2661563 DOI: 10.1083/jcb.108.6.2435]
- 54 Qin Y, Capaldo C, Gumbiner BM, Macara IG. The mammalian Scribble polarity protein regulates epithelial cell adhesion and migration through E-cadherin. *J Cell Biol* 2005; 171: 1061-1071 [PMID: 16344308 DOI: 10.1083/jcb.200506094]
- 55 Peng Z, Wang CX, Fang EH, Wang GB, Tong Q. Role of epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer initiation and progression. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5403-5410 [PMID: 24833870 DOI: 10.3748/wjg.v20.i18.5403]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

