

Kiss-1 基因抑制肿瘤转移的研究进展*

Research Advance of Kiss-1 Gene Restraining Tumour from Metastasis

徐艳娟, 杨亦萍, 曹 阳, 卿海云

XU Yan-juan, YANG Yi-ping, CAO Yang, QING Hai-yun

(广西医科大学附属口腔医院病理科, 广西南宁 530021)

(Department of Pathology, the Oral Hospital Affiliated to Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi, 530021, China)

摘要:肿瘤转移抑制基因 Kiss-1 广泛存在于人体各种组织,其编码的蛋白质 Kisspeptins 与人类孤儿 G 蛋白偶联受体结合后,不仅可以使细胞发生局灶性粘附进而使其运动能力受抑制,而且可以抑制 MMP-9 的表达以维持基底膜的完整,从而达到抑制肿瘤细胞侵袭和转移的作用。Kiss-1 基因在肿瘤侵袭和转移过程中的作用目前尚未完全清楚,还有待于进一步研究证实。

关键词:Kiss-1 基因 抑制 肿瘤

中图分类号:R73-37 **文献标识码:**A **文章编号:**1002-7378(2008)01-0045-04

Abstract: Kiss-1 gene is a metastasis suppressor gene in various normal human tissues. Its kisspeptins binding with the human orphan G protein coupled receptor, not only make cells local adhesion, and in turn prevent tumour cells movement, but maintain the integrity of basement membrane by restraining the expression of MMP-9. Thereby kisspeptins can restrain tumour cells from invasion and metastasis. As tumour invasion and metastasis is a complicated process, in which the function of Kiss-1 gene is not clear now, a further study needs to be conducted on it.

Key words: Kiss-1 gene, suppressor, tumour

肿瘤的转移受到多种因素的影响和调控,过去认为组织的血液供应及淋巴回流、对原发灶的机械刺激以及宿主的免疫状态等与肿瘤的转移密切相关。近年来的研究显示转移抑制基因的丢失是导致肿瘤转移的一个重要方面,其中 Kiss-1 基因是近年来发现的一个重要的转移抑制基因,通过深入了解 Kiss-1 等肿瘤转移抑制基因的作用和作用机制,可以为今后应用分子手段来改变肿瘤细胞基因遗传性或纠正基因突变,从而逆转或去除肿瘤扩散转移的恶性生物学行为打下基础。本文综述近年来关于 Kiss-1 基因的功能、抑制肿瘤转移的可能机制的研

究进展。

1 Kiss-1 基因的发现、定位及生理效应

1996 年 Lee 等^[1]应用差异显示和消减杂交法,首次在人黑色素瘤细胞中分离出一个新的基因,命名为 Kiss-1 基因。将全长的 Kiss-1 基因的 cDNA 转染于裸鼠的转移性人类乳腺癌细胞株上,观察到其能够显著抑制肿瘤细胞的转移,这表明 Kiss-1 基因是一个肿瘤转移抑制基因。Kiss-1 基因定位于 1 号染色体长臂 1q32-q41 区,该基因的初始编码产物是一个由 145 个氨基酸残基组成的肽链 Kisspeptin-145,缩写为 Kp-145(又称为 metastatin)^[2]。Kp-145 经剪切可以生成 54、10、13 和 14 个氨基酸残基的较短多肽 Kp-54、Kp-10、Kp-13 和 Kp-14,其共同特点是羧基端为精氨酸-苯丙氨酸-NH₂(RF-NH₂)模体,都能与人类孤儿 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled

收稿日期:2007-07-12

修回日期:2007-08-28

作者简介:徐艳娟(1980-),女,硕士研究生,主要从事口腔癌的研究。

* 广西壮族自治区卫生厅课题(No. Z2006082)资助。

receptors 54, GPR54) 特异性结合。其中 Kp-54 是 Kp-145 的主要生物学活化产物, 发挥抑制细胞趋化性, 增强成簇黏附激酶表达和活性的生物学效应。此外, Kp-10 在生理受体水平上即能增加细胞内钙离子浓度, 这是因为 Kp-10 与其受体的亲和力较其他 Kisspeptins 高 3~10 倍^[3], 而其他 Kisspeptins 要在 Kiss-1 受体高表达的水平上才能增加细胞内钙离子浓度。

2 Kiss-1 基因在正常组织中的表达及调控

Kiss-1 基因表达产物在人类正常心脏、脑、胎盘、肝脏、骨骼肌、肾脏和胰腺等多种组织中均可检测到, 其中在胎盘和大脑尤其是下丘脑和基底神经节中表达水平最高^[4]。动物实验表明下丘脑 Kiss-1 表达水平随个体发育过程波动, 在青春期表达最高, 成年期和青春期前水平相近^[5]。

Kiss-1 基因定位于 1 号染色体, 但最初是将人的 6 号染色体转入黑色素瘤细胞株中发现的 Kiss-1 基因, 因此认为 Kiss-1 基因的表达可能受 6 号染色体上某个基因的调控。Shirasaki^[6]分析了不同发展阶段的黑色素瘤患者 Kiss-1mRNA 的表达和 6 号染色体 q16.3-q23 的杂合性缺失 (the Loss of Heterozygosity, LOH) 状况, 发现 6q16.3-q23 的 LOH 和 Kiss-1 的失表达之间有肯定的联系。Goldberg 等^[7]进一步研究发现定位于 6 号染色体的维生素 D 受体结合蛋白 130 (CRSP3/DRIP130) 和定位于 1 号染色体的硫氧还蛋白结合蛋白 (TXNIP) 均可抑制肿瘤的转移并上调 Kiss-1 基因的表达。最近研究发现尚有其它调控 Kiss-1 基因表达的途径存在。Takino 等^[8]报道有活性的基质金属蛋白酶家族对 Kisspeptins 有裂解作用。Stathatos^[9]通过对浓缩肌细胞神经钙蛋白作用蛋白 1 (MCIP-1) 和神经钙蛋白的研究显示, 这两种蛋白具有抑制 Kiss-1/GPR54 介导的抑制肿瘤转移的作用。

3 Kiss-1 基因抑制肿瘤转移的作用机制

Kiss-1 基因编码的蛋白质与受体 GPR54 结合后可抑制肿瘤细胞的侵袭和转移, 其作用机制是通过以下 3 条信号传导途径实现的: (1) Kisspeptins 对 MMP-9 的表达存在着明显的负调控作用。已知 MMP 由一系列蛋白溶解酶家族组成, 它们可以降低细胞外基质和基底膜主要组织结构, 如胶原、层粘连蛋白和纤维结合蛋白等。研究证实 Kiss-1 主要是通过使细胞浆内抑制性核转录因子 κ B (I κ B) 含量增

高, 活化的核转录因子 (NF- κ B) 含量相对减少, 进而使胞浆中活化的 NF- κ B 往核内转移受抑制, 导致 NF- κ B 与 MMP-9 启动子结合减少, MMP-9 启动子活性下调, 从而使 MMP-9 表达下调^[10]。(2) Kisspeptins 与受体 GPR54 结合后刺激二磷酸肌醇 (PIP2) 水解, 产生两种重要的细胞内第二信使 DG 和 IP3。第二信使能增加细胞内钙离子水平, 细胞内钙离子的增加可以使钙调蛋白依赖性蛋白激酶活化, 调节细胞运动, 抑制肿瘤细胞的侵袭; 同时还可以抑制肿瘤细胞的增生, 诱导肿瘤细胞分化和凋亡。此外转移抑素也能以浓度依赖性方式刺激花生四烯酸的释放, 使丝裂原活化蛋白激酶 MAPK、p38 激酶磷酸化从而抑制肿瘤的转移^[11]。(3) Kisspeptins 可诱导细胞中灶性粘附激酶 (FAK) 磷酸化、同时伴应激纤维过度形成, 导致细胞发生局灶性粘附而使其运动能力受抑。另有研究发现, 细胞在粘附扩展过程中逐渐变成扁平状, 而转移抑素则能对其形态改变产生剂量依赖性抑制, 使其仍然保持圆形, 导致扩展抑制^[12]。

4 Kiss-1 基因的表达与肿瘤转移抑制

Lee 在发现 Kiss-1 基因之后, 进一步将 Kiss-1 基因转染的乳腺癌细胞株注射入裸鼠体内, 观察到转染组中发生肺转移的裸鼠的数量以及转移灶的数量远少于对照组, 且转染组转移灶明显小于对照组^[13]。随后, 在转移能力较强的甲状腺滤泡癌中亦发现 Kiss-1 基因的表达几乎缺失^[14]。Ikeguchi 等^[15]对食管鳞状细胞癌中 Kiss-1 基因缺失的临床意义进行了研究, 他们发现 Kiss-1 的缺失是淋巴结转移的重要指标。在胃癌中同样也发现其淋巴结转移组 Kiss-1mRNA 表达阳性率低于无淋巴结转移组^[16]。

国内外的研究还显示 Kiss-1 基因的表达与肿瘤的侵袭力相关。Sanchez 等^[17]观察了 9 个膀胱癌细胞株, 发现来源于进展期膀胱癌 of 的细胞株 Kiss-1 表达水平较低, 膀胱癌中浸润程度越深 Kiss-1 的表达水平越低。在可获得随访的一部分膀胱癌患者中, 发现 Kiss-1 的表达与患者整体存活期有直接的联系, Kiss-1 表达越低患者的生存期越短。张弘等^[18]对卵巢细胞侵袭力定量实验研究也发现, 成功转染外源性 Kiss-1 基因的细胞穿透基底膜的细胞数低于未转染的亲本细胞。说明 Kiss-1 基因表达能使细胞体外侵袭力降低。最新的研究显示 Kiss-1 基因的表达可以作为肝癌预后的一个独立观察指标^[19]。

但有少部分学者的研究却显示 Kiss-1 基因在

癌组织中的表达高于正常组织,且 Kiss-1 的表达随肿瘤的分级和 TNM 分期的增加而增加^[20]。Ikeguchi 等^[21]在 6 例进展期和生存期短的原发性肝癌中发现了 Kiss-1 基因的过表达,认为过表达的 Kiss-1 可能是调节癌细胞生长的信号。

5 结束语

肿瘤的侵袭和转移是一个极其复杂的发展过程。肿瘤转移抑制基因功能的丧失是肿瘤细胞由非转移表型向转移表型发展过程的重要事件。Kiss-1 基因在肿瘤侵袭和转移过程中的作用目前尚未完全清楚,尚有待于进一步研究证实。

参考文献:

- [1] Lee J H, Miele M E, Hicks D J, et al. Kiss-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1996, 88(23):1731-1737.
- [2] West A, Vojta P J, Welch D R, et al. Chromosome localization and genomic structure of the Kiss-1 metastasis suppressor gene (KISS1) [J]. *Genomics*, 1998, 54(1):145-148.
- [3] Bilban M, Ghaffair-tabrizi N, Hintermann E, et al. Kisspeptin-10, a Kiss-1/Kiss peptide-derived decapeptide, is a physiological invasion inhibitor of primary human trophoblasts [J]. *J Cell Sci*, 2004, 117(8):1319-1328.
- [4] Muir A I, Chamberlain L, Elshourbagy N A, et al. AXOR12, a novel human G protein-coupled receptor, activated by the peptide Kiss-1 [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(31):28969-28975.
- [5] Navarro V M, Castellano J M, Fernandez-Fernandez R, et al. Developmental and hormonally regulated messenger ribonucleic acid expression of Kiss-1 and its putative receptor, GPR54, in rat hypothalamus and potent luteinizing hormone-releasing activity of Kiss-1 peptide [J]. *Endocrinology*, 2004, 145(10):4565-4576.
- [6] Shirasaki F, Takata M, Hatta N, et al. Loss of expression of the metastasis suppressor gene Kiss-1 during melanoma progression and its association with LOH of chromosome 6q16.3-q23 [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(20):7422-7425.
- [7] Goldberg S F, Miele M E, Hatta N, et al. Melanoma metastasis suppression by chromosome 6: evidence for a pathway regulated by CRSP3 and TXNIP [J]. *Cancer Res*, 2003, 63(2):432-440.
- [8] Takino T, Koshikawa N, Miyamori H. Cleavage of metastasis suppressor gene product Kiss-1 protein/metastatin by matrix metalloproteinases [J]. *Oncogene*, 2003, 22(30):4617-4626.
- [9] Stathatos N, Bourdeau I, Espinosa A V, et al. Kiss-1/G protein-coupled receptor 54 metastasis suppressor pathway increases myocyte-enriched calcineurin interacting protein 1 expression and chronically inhibits calcineurin activity [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2005, 90(9):5432-5440.
- [10] Yan C H, Wang H, Boyd D D. Kiss-1 represses 92-kDa type IV collagenase expression by down-regulating NF- κ B binding to the promoter as a consequence of I κ B α -induced block of p65/p50 nuclear translocation [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(2):1164-1172.
- [11] Kotani M, Detheux M, Vandenbogaerde A, et al. The metastasis suppressor gene Kiss-1 encodes Kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54 [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(37):34631-34633.
- [12] Hori A, Honda S, Asada M, et al. Metastatin suppresses the motility and growth of CHO cells transfected with its receptor [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 286(5):958-963.
- [13] Lee J H, Welch D R. Suppression of metastasis in human breast carcinoma MDA-MB 435 cells after transfection with the metastasis suppressor gene, Kiss-1 [J]. *Cancer Res*, 1997, 57(2):2384-2387.
- [14] Ringel M D, Hardy E, Bernet V J, et al. Metastatin receptor is overexpressed in papillary thyroid cancer and activates MAP kinase in thyroid cancer cells [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(5):2399-2402.
- [15] Ikeguchi M, Yamaguchi K, Kaibara N. Clinical significance of the loss of Kiss-1 and orphan G-protein-coupled receptor (hOT7T175) gene expression in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(4):1379-1383.
- [16] Yu G Z, Wang J J, Chen Y, et al. Significance of Kiss-1 and S100A4 in the process of metastasis of gastric carcinoma [J]. *The Chinese-German Journal of Clinical Oncology*, 2006, 5(6):388-390.
- [17] Sanchez-Carayo M, Capodiceci P, Cordon-Cardo C. Tumor suppressor role of Kiss-1 in bladder cancer loss of Kiss-1 expression is associated with bladder cancer progression and clinical outcome [J]. *Am J Pathol*, 2003, 162(2):609-617.
- [18] 张弘, 林其德. Kiss-1 基因对卵巢癌细胞 HO8910 生物学行为影响的实验研究 [J]. *苏州大学学报*, 2005, 25(3):391-394.

- [19] Schmid K, Wang X W, Haitel A, et al. Kiss-1 overexpression as an independent prognostic marker in hepatocellular carcinoma: an immunohistochemical study[J]. Virchows Arch, 2007, 450:143-149.
- [20] Martin T A, Watkins G, Jiang W G. Kiss-1 expression in human breast cancer[J]. Clin Exp Metastasis, 2005, 22(6):503-511.
- [21] Ikeguchi M, Hirooka Y, Kaibara N. Quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction analysis for Kiss-1 and orphan G-protein-coupled receptor (hOT7T175) gene expression in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Res Clin Oncol, 2003, 129(9): 531-534.

(责任编辑:韦廷宗)

《广西科学院学报》投稿要求和注意事项

- 1 文稿务必论点明确,数据准确,文字精炼。每篇论文(含图、表、公式、参考文献等)一般不超过5000字,研究简报不超过2000字。
- 2 研究论文请按题目、作者姓名、作者单位、摘要(300字以内)、关键词(3~8个)、正文、致谢(必要时)、参考文献的顺序书写;后附与中文相应的英文题目、英文作者姓名、英文作者单位、英文摘要(一般不超过1500字符)和英文关键词。
- 3 英文稿同时附中文稿一份。文稿请寄投打印稿2份,同时发送电子版文稿(接受方正小样、.TXT、.DOC、.WPS文件),文稿务必做到清稿定稿;务必字迹清楚,用字规范,物理量和单位符合国家标准和国际标准;外文字母、符号用打印字体,必须分清大写、小写,正体、斜体(学名、量的符号等用斜体);上标、下标的字母、数码和符号的位置高低区别应明显可辨;外文缩略词和容易混淆的外文字、符号,请在第一次出现时注明。
- 4 文稿中只需附必要的图、表、照片,图需用专业画图工具绘好。照片请用光面相纸印出,图、照片大小以80mm×50mm或160mm×100mm为宜,要求清晰、层次分明。
- 5 参考文献只需择主要者列入,未公开发表的资料请勿引用。文献请在正文中标注,文献序号请按文中出现先后为序编排。书写格式,期刊:“序号 作者姓名(不超过3人者全部写出,超过者只写前3名,后加‘等’或‘et al.’。外文姓前名后,名缩写,不加缩写点,姓名用大写字母)。文章题目 [J]。期刊名(外文期刊可用标准缩写,不加缩写点),年,卷(期):起止页码”;如果期刊无卷号,则为“年(期):起止页码”。专著:“序号 作者姓名(英文姓名用大写)。书名 [文献类型标志]。版次(第一版不写)。出版地:出版单位(国外出版单位可用标准缩写,不加缩写点),出版年:起止页码。”
- 6 文责自负。本刊编辑部可以对采用稿作必要的删改,如作者不允许,务请在来稿中注明。
- 7 来稿请自留底稿,无论刊登与否恕不退稿,要求一式两份(并附一份不一稿多投的证明)。请勿一稿多投,收到本刊收稿回执后3个月未接到本刊采用通知时,可自行处理。双方另有约定者除外。
- 8 自治区、省(部)级以上重大科研项目及攻关项目,国家863计划项目,自然科学基金资助项目,开放实验室研究项目和拟到国际学术会议上宣读的论文优先发表,请作者注明(并注明项目编号)。
- 9 来稿不得侵犯他人版权,如有侵权,由投稿者负完全责任。
- 10 来稿一经采用,酌收版面费;刊登后,付稿酬(含《中国学术期刊(光盘版)》、中国期刊网、万方数据网及台湾华艺CEPS中文电子期刊服务网等网络发行的稿酬),并同时赠送给每位作者1本样刊。