

角蛋白与肿瘤

曾 晶 陈东妮 徐 进*

(宁波大学医学院, 宁波 315211)

摘要 角蛋白属于I型和II型中间纤维, 是上皮细胞中间纤维的主要组成蛋白。角蛋白对上皮细胞及组织的稳定性和完整性具有重要的功能, 此外, 许多角蛋白还参与细胞内的信号转导通路。角蛋白的基因突变会导致一系列的遗传性皮肤病, 还能引起肝脏、口腔粘膜、食管、外阴、直肠粘膜的白海绵痣等疾病。最近大量研究发现, 角蛋白在人类多种类型肿瘤中也存在特异性表达, 角蛋白及其抗体在肿瘤的免疫化学诊断、核转移、精确的分型或分类等方面具有重要的作用, 并且还有助于预测肿瘤治疗反应和预后情况。因此, 研究角蛋白与肿瘤之间的相互联系, 揭示它们的作用机制对肿瘤的诊断和治疗有着重要意义。该文回顾了近年来角蛋白的分子生物学研究概况及临床应用, 对各种角蛋白与肿瘤发生、进展、诊断以及预后的关系进行综述, 同时对存在的问题及困难作了探讨并对未来的研究进行了展望。

关键词 角蛋白; 肿瘤; 诊断

1 角蛋白概述

中间纤维(intermediate filament, IF)与微丝、微管一起构成了细胞骨架, 其直径大小介于微丝与微管之间, IF蛋白在组织和细胞中特异性表达, 基于氨基酸序列和蛋白质结构可以分为6类。角蛋白(keratin)是最大的IF亚组, 分属I型和II型IF蛋白^[1]。在国内外学术论文中还广泛使用“细胞角蛋白(cytokeratins, CK)”一词, CK通常指位于上皮组织细胞质内的角蛋白。

角蛋白是由50多个成员组成的蛋白家族, 在特异性分化的组织中表达, 其结构组织与其他的IF蛋白相似(图1), 中间是 α -螺旋区域, 两端为非螺旋的头部和尾部区域。两端的结构域包含了大多数的调控序列如磷酸化和糖基化位点, 也是不同角蛋白分子间结构异质性的区域^[2]。根据角蛋白的等电点可分为I型和II型, I型角蛋白的等电点为4.9~5.4; II型角蛋白的等电点为6.5~8.5^[3]。I型即酸性角蛋白, 包括17种上皮细胞角蛋白K9、K10、K12~K20、K23~K28和11种毛发角蛋白K31、K32、K33a、K33b、K34~K40, 除了K18都由12号染色体编码; II型即中性角蛋白, 包括20种上皮角蛋白K1~K5、K6a、K6b、K6c、K7、K8、K71~K80和6种毛发角蛋白K81~K86, 由17号染色体编码^[4]。角蛋白是由至少1种I型和1种II型的角蛋白分子组成的由非共价键结合的异二聚体(图2)。不同的角蛋白在不同器官或组织的上皮细

胞和皮肤毛发内表达(表1), 某些角蛋白的表达还随细胞的分化而产生差异。

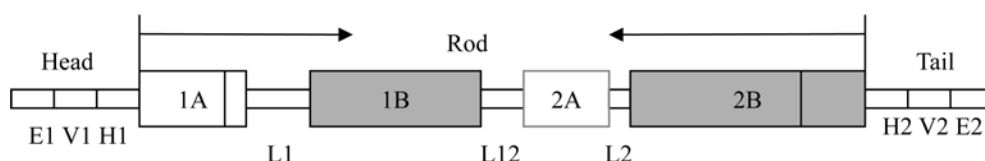
2 角蛋白的功能及相关疾病

角蛋白对上皮细胞有重要的保护作用, 它为上皮细胞和组织提供支架从而维持了细胞或组织结构完整性、确保了机械耐受性、建立了细胞极性, 在各种流体静力学压力变化下保护细胞和组织^[5]。除了机械保护功能, 角蛋白还参与细胞信号转导、决定细胞大小、翻译控制、细胞增殖调控、细胞特异性的细胞器运输、恶性转化和各种应激反应^[6]。细胞通过角蛋白表达的改变来对应激反应, 如应激状况下, 简单上皮角蛋白K8/18的水平增加2倍, 可增强对肝脏细胞的保护作用^[7]。在皮肤伤口愈合期间, 分化的表皮角蛋白形成细胞快速抑制K1和K10的表达, 同时诱导K6、K16、K17的表达^[6]。K8/K18磷酸化后可以与14-3-3蛋白结合从而参与细胞信号转导。尽管调节细胞增殖和细胞大小的机制目前仍不十分清楚, 但mTOR途径和14-3-3蛋白已显示出重要作用^[8]。近年来有研究发现, 某些角蛋白的表达改变

收稿日期: 2012-01-05 接受日期: 2012-02-27

国家自然科学基金(No.30901216)和宁波市科技创新团队(No.2011 B82014)资助项目

*通讯作者。Tel: 0574-87609603, Fax: 0574-87608638, E-mail: xujin1@nbu.edu.cn



1A、1B、2A和2B代表四个七肽重复片段, L1、L12和L2代表三个链接区。头尾分别由三个亚域组成, E为端亚域(end subdomain)、V为可变亚域(variable subdomain)、H为同源亚域(homologous subdomain)。

1A, 1B, 2A and 2B represent four heptad repeat-containing segments, L1, L12 and L2 represent three linker sequences. The head and tail are consist of end subdomain (E), variable subdomain (V), and homologous subdomain (H).

图1 角蛋白结构示意图

Fig.1 Schematic representation of the tripartite domain structure shared by keratins

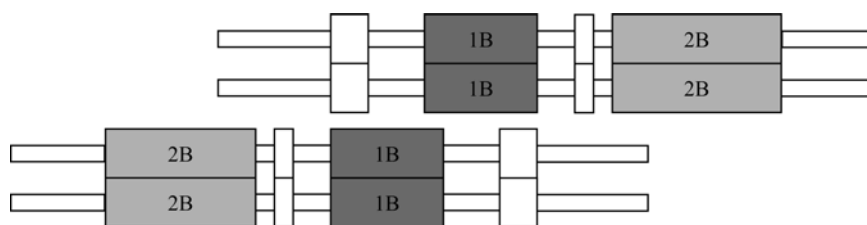


图2 角蛋白分子由异源二聚体形成的四聚体

Fig.2 Schematic depictions of the different modes of alignment of heterodimers to form tetramers

对细胞大小和增殖有较大影响, 例如K17有调节细胞大小的作用, 抑制角蛋白形成细胞的K17表达时可表现为细胞缩小和总蛋白的合成减少^[9]。角蛋白与黑色素体的运输和定位有关, 可以调节黑色素存在的AP-3复合物的可用性和定位, 还调节马达蛋白与AP-3囊泡的相互作用, 从而影响黑色素体和膜蛋白的运输, 角蛋白与14-3-3蛋白的相互作用也可以对黑色素运输进行调控^[6]。角蛋白参与对各种类型应激和凋亡的耐受, 如K8突变过度表达使个体对应激诱导的肝损伤和凋亡的易感性增加^[10]。

大部分与角蛋白相关的疾病是由基因突变引起的, *KRT1*和*KRT10*突变可以引起皮肤过度角化症^[11]; *KRT3*和*KRT12*突变在1995年第一次被确定可引起Meesmann's角膜营养不良症(Meesmann's corneal dystrophy, MCD)^[12]; *KRT4*和*KRT13*突变可引起口腔、生殖道粘膜的白海绵痣^[13]; *KRT5*或*KRT14*缺乏都能引起单纯大疱性表皮松解症(epidermolysis bullosa simplex, EBS), 由于*KRT14*突变后K14的功能可以由K15来代替, 因此*KRT14*突变引起的EBS症状较轻^[13]; *KRT6*和*KRT16*突变可以引起先天性甲肥厚I型, 伴随掌跖角化症和口腔白斑角化症, *KRT6*和*KRT16*不同位点的突变和*KRT17*突变可引起先天性甲肥厚II型^[14]; *KRT9*突变可引起表皮松解性掌跖

角化症^[15]; *KRT8*、*KRT18*和*KRT19*突变可使个体对肝脏疾病易感, 尤其是K18与肝硬化关系密切^[2]。

3 角蛋白与肿瘤

3.1 角蛋白影响肿瘤的形成与进展

角蛋白在不同的正常上皮细胞和皮肤毛发内表达, 发挥着极其重要的生理功能, 在不同肿瘤组织中也存在特异性表达, 但角蛋白如何影响肿瘤的发生尚不明确。有研究报道角蛋白可作用于mTOR途径, 对所有角蛋白基因敲除的小鼠研究显示, 由于葡萄糖转运体定位异常引起磷酸腺苷活化激酶活化, 抑制mTOR途径下游的激酶最终导致小鼠严重发育迟缓甚至胚胎死亡^[16]。AKT途径与角蛋白也有明显的相互作用关系, AKT亚基可以调节中间纤维在癌细胞系中的表达, 如AKT1的过度表达可以增加K8/18的水平, AKT2可以上调K18^[17]。角蛋白在癌症中的异常表达常与AKT/mTOR有关, 此通路本身常在浸润性肿瘤中被激活, 提高了部分角蛋白介导的AKT在上皮肿瘤发生中有重要作用的可能性^[17]。角蛋白还与PKC有相互作用, 最近的研究表明, 丝状角蛋白和热休克蛋白HSP70为成熟非典型PKC的磷酸化所需, 从而可以调节PKC的亚细胞分布, 并保持稳定状态的水平与活动^[18], 细胞中间丝的异常和过

表1 角蛋白的表达位置
Table 1 The expression site of keratins

I型角蛋白 Type I keratin	表达位置 Expression site	II型角蛋白 Type II keratin	表达位置 Expression site
Non-hair follicle keratins			
K9	Spinous-granular layers in palmoplantar epidermis	K1	Suprabasal epidermal keratinocytes
K10	Suprabasal epidermal keratinocytes	K2	Upper spinous and granular epidermal layers
K12	Cornea	K3	Cornea
K13	Suprabasal layer in oral mucosa	K4	Suprabasal layer in oral mucosa
K14	Basal keratinocytes in the epidermis, adnexal gland	K5	Basal keratinocytes in the epidermis, adnexal gland
K15	Hair follicle bulge	K6a	Suprabasal layer in oral mucosa, sweat gland, lower hair follicle, outer root sheath, wound
K16	Spinous layer in palmoplantar epidermis, supra-basal layer in oral mucosa, sweat gland, lower hair follicle, outer root sheath, wound	K6b	Unknown
		K6c	
K17	Myoepithelial cells in sweat gland, lower hair fol- licle, outer root sheath, wound	K7	Simple (ductal) epithelia, secretory portion in sweat gland in skin
K18	Simple epithelia, secretory portion in sweat gland in skin	K8	Simple epithelia, secretory portion in sweat gland in skin
K19	Simple epithelia, secretory portion in sweat gland, outermost layer of hair bulge and outer root sheath	K76	Gingiva and hard palate
K20	Merkel cells, gastrointestinal epithelia, urothelium	K77	Eccrine sweat gland duct
K23	Pancreatic cells	K78	Epithelial covering cells of tongue
K24	Epithelium of tongue, placenta, eye, colon	K79	Epidermis and skeletal muscle
		K80	Suprabasal epidermal in tongue
Hair keratins (hair fibre keratins)			
K31	Entire cortex	K81	Mid cortex
K32	Cuticle	K82	Cuticle
K33a/b	Mid cortex	K83	Mid cortex
K34	Upper cortex	K84	Absent from the hair follicle, present in filiform pa- pillae of the tongue
K35	Matrix, cuticle		
K36	Mid cortex	K85	Matrix, cuticle
K37	Cortex of vellus hairs, medulla of sexual hairs	K86	Mid cortex
K38	Single cortex cells		
K39	Cortex, upper cuticle		
K40	Upper cuticle		
Hair follicle-specific epithelial keratins			
K25	IRS (Henle, Huxley, cuticle), medulla	K71	IRS (Henle, Huxley, cuticle), medulla
K26	IRS (cuticle)	K72	IRS (cuticle)
K27	IRS (Henle, Huxley, cuticle), medulla	K73	IRS (cuticle)
K28	IRS (Henle, Huxley, cuticle), medulla	K74	IRS (Huxley)
		K75	Companion layer, medulla

注: 此表根据参考文献[4]改编。
Note: this table is reorganized from reference [4].

度积累可表现出大量错位的PKC信号活性增强, 说明有分子伴侣辅助致癌激酶的激活, 包括AKT1, 可能与角蛋白作为分子伴侣的支架有关^[19]。

角蛋白除了与某些信号途径相互作用, 其在不同组织的表达往往与肿瘤的形成和肿瘤细胞的侵袭潜力相关^[20]。K8的过度表达在胰腺早期瘤样改变中发现, 并与自发性胰腺损伤有关^[21]; 尽管结直肠腺癌通常呈K20阳性而K7阴性, 但有研究发现, K7仅在

大肠癌的边界上皮细胞内表达, 可能与大肠癌肿瘤发生的细胞分化和再分化相关^[22]; K10通常在有丝分裂后的角质形成细胞内表达, 可以抑制角质形成细胞增殖和细胞周期的进展并降低皮肤肿瘤的发生^[23]; K14在气道上皮细胞中的高水平表达可诱导肺鳞状上皮化生和不典型增生、原位癌及浸润性癌的癌前病变^[24]; K17有免疫调节作用可以促进基底样皮肤肿瘤的形成, 并促进上皮细胞增殖和肿瘤的

生长^[25];完整的角蛋白可作为特定的细胞膜上的受体锚,从而减少细胞集群和协助细胞运动。一些肝癌研究表明,K19通过促进细胞外基质降解或细胞移动来给肿瘤细胞提供高度的转移潜力,如K19重组到层粘连蛋白(一种所有基底膜上的主要蛋白质)可引发免疫反应破坏基底膜^[26]。

在角蛋白影响肿瘤形成与进展的研究中,K8/18是最受关注的。K8在皮肤的异位表达,可以导致小鼠表皮细胞增生、发生癌前病变、良性皮肤恶性进展^[27];皮肤鳞状细胞癌由表皮内角质形成细胞转化而来,是角质形成细胞生长穿过基底膜侵入真皮导致有转移的危险,K8/18不在正常角蛋白形成细胞中表达而在转移性细胞系内共表达,在体外实验中转移性细胞系K8/18的共表达可以促进对基底膜的入侵^[28];所以,K8/18的异位共表达与某些肿瘤细胞的迁徙和浸润增加相关,K8/18的共表达比仅表达K8或K18或都不表达的细胞具有更有效的趋化作用^[28]。

血纤蛋白溶酶的产生是肿瘤细胞的一个特征,可以促进细胞外基质的降解、肿瘤进展和转移。这个过程可以被纤溶酶原和纤溶酶原激活剂与细胞表面的受体结合而加速,纤溶酶的激活对乳腺癌进展和转移有重要作用,在乳腺癌,尿激酶型纤溶酶原激活剂与肿瘤的恶性浸润性有关^[29]。除了尿激酶型纤溶酶原激活剂受体,K8也是乳腺癌细胞膜表面重要的纤溶酶原激活剂结合蛋白。在乳腺癌细胞中K8的C端穿入到细胞膜,纤溶酶原可以通过组织型纤溶酶原激活剂促进K8激活,激活剂可以与K8/18异源二聚体结合,但纤溶酶原与激活剂不能同时与K8结合。然而K18与激活剂的结合促进了K8与纤溶酶原的结合^[30],所以,K8、尿激酶型纤溶酶原激活剂、纤溶酶原和纤维连接蛋白在乳腺癌细胞内构成了一个信号平台,能够调节细胞粘附、生长依赖的信号转导,K8/18在乳腺癌的表达可以促进癌症的进展和转移^[29]。

3.2 角蛋白在肿瘤中的表达及诊断意义

角蛋白在各种不同细胞类型、不同分化程度、不同功能特征的上皮细胞内存在特异性的表达,所以角蛋白作为免疫组织化学标志物已长期广泛应用于肿瘤病理学诊断^[31]。大多数腺癌表达单层上皮角蛋白K8、K18和K19,而K7、K20的表达是各不相同的,例如大肠腺癌大部分是K20⁺,但K7相对于K20只有较低的表达,这对于原发性肿瘤的转移分型有特殊

价值^[31],因此K20是大肠癌的一个重要诊断工具^[32];乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、肺癌、甲状腺癌和唾液腺肿瘤则是K20⁻/K7⁺,同时在某些分层上皮还有K5表达^[31];肾细胞癌K7低表达也是一个特征性标志;胃癌通常表现为K7⁺/K20⁺;胰腺癌和胆管腺癌中K7、K20也都有表达,但K7表达有明显优势^[33]。K19是分子量最小的酸性角蛋白,在正常肝细胞内不表达,但在多种肿瘤中表达,包括甲状腺乳头状癌、乳腺癌、肺癌、肝癌^[34]。

与腺癌不同,大多数间质细胞癌、鳞状细胞癌和基底细胞癌,还有超过2/3的转移性细胞癌都表达K5、K6;大部分的鳞状细胞癌和基底细胞癌K14表达阳性;而腺癌K5、K6和K14都不表达,其中某些腺癌伴有鳞状分化的可能有一些K5、K6表达,如卵巢腺癌、子宫内膜癌和浸润性乳腺管癌等^[33]。相对于腺癌,上皮间皮瘤表达K5、K7、K8、K18和K19,尤其是K5,近年来K5已成为间皮瘤的标志物^[35]。鳞状细胞癌上呼吸消化道的鳞状上皮表达K5、K14和K19,在发炎的粘膜K19更具优势;在头颈的鳞状细胞癌中K7、K20较罕见,一般表达K5/6、K10、K13、K14、K17和K19。角蛋白在毛发皮肤的表达较其他器官复杂,鳞状细胞癌、基底细胞癌和毛囊肿瘤都表达K5/6、K13、K14、K17和K19,而不表达K7和K20^[36]。但每种癌症类型也有它自身独特的角蛋白表达,鳞状细胞癌表达K1和K10;基底细胞癌表达K8和K17,K1表达较少;而毛发发生的肿瘤一般表达K15,这在前两种癌细胞中较罕见^[37]。

角蛋白在不同器官不同类型癌症中的表达各不相同,而如今较广泛的是用于区别同一器官不同类型的癌症。唾液腺瘤可以分为两类:由分层上皮引起和由简单上皮引起的肿瘤,前者表达K5/6、K14、K17和K19,而后者表达K7、K8和K18,K7和K8的表达就可以用来区别这两类唾液腺瘤^[38];唾液腺样囊性癌显示良好的组织基础管腔分化,突出的免疫染色显示K5/K7,而多形性低恶性腺癌显示混乱的组织学和免疫化学模式^[39]。在乳腺癌中,基底细胞样乳腺癌表达K5/6和K17而管腔K8减少,从而用于诊断基底细胞样乳腺癌^[40]。角蛋白免疫化学还被广泛应用于不同类型肺癌的诊断,其肺泡细胞表达K7、K8、K18和K19,支气管上皮表达K5、K6、K14和K17;肺腺癌中K7、K18阳性,K10、K13、K14、K17阴性;而肺鳞癌通常是K7、K18阴性,K10、K13、

K14、K17阳性;肺鳞癌和腺癌就可以根据以上角蛋白的表达来区分^[41];间皮瘤表达K5/K6阳性而多数肺腺癌则是阴性^[42]。在肾细胞癌正确分型中角蛋白的不同表达也有着特别重要的作用^[43]。

3.3 预后标志物

角蛋白除了被用于肿瘤的诊断,也在各种上皮恶性肿瘤的治疗中用作预后指标。例如在结直肠癌中,K8和K20的表达减少被认为是上皮细胞癌向间质细胞癌转移,表明肿瘤的高度浸润性和病人的低生存期^[44]。对结直肠癌患者的研究数据表明,K18的裂解片段(a caspase-cleaved fragment of CK18, M30)在围手术期的变化可能说明全身残余肿瘤负荷和复发的风险增加,可作为确定病人复发风险的一个非常早期的肿瘤传播和进展的预后标志物^[45]。在癌症患者循环系统内检出M30,被认为可反映上皮来源的肿瘤细胞死亡,在肺癌患者研究中M30的血清抗原被用来预测生存和作为检测患者化疗效率的一个生物标志物,高M30血清抗原水平的患者生存期较短^[46]。乳腺癌、大肠癌、子宫内膜癌、肺癌和前列腺癌以及其他癌症在肿瘤细胞坏死和凋亡过程中,K18和它的片段被释放,从而可以预计相关肿块、肿瘤分期和化疗效应^[47]。通过评估血液中肿瘤细胞的死亡来作为治疗反应的指标,所以在血清或血浆中M30相对于整个K18的比率被作为监测癌症病人或治疗效应的生物标志物^[48]。在外周血的循环肿瘤细胞中K8/18表达阳性,是肾细胞癌重要的预后标志物,在原位癌切除术前发现K8/18都与较差的预后相关^[49]。

近来,有研究表明肝内胆管癌血清K19片段(cytokeratin 19 fragment, CYFRA21-1)的浓度与肿瘤的分期有关,CYFRA21-1的浓度根据肿瘤大小、血管侵犯和肿瘤数目的不同而不同,因此,高的血清CYFRA21-1浓度与病人的3年无复发率和总生存期下降有关,也与肿瘤的进展和术后结果较差相关^[50]。K19一般在肝祖细胞和胆管细胞内表达,不在正常肝细胞内表达^[34]。在肝癌患者肝移植后,K19的表达反映有高的复发率^[51],K19表达增加的肝癌患者在手术治疗后预后较差且复发率很高^[52];没有任何治疗的患者表达K19预示生存期较短。K19阳性与恶性肝病组织低分化和肿瘤侵袭增加有关^[26]。所以,K19可以作为肝癌临床诊治和预后预测的标志物。

雌激素受体、孕激素受体、表皮生长因子受体

2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)三重阴性的乳腺癌患者若表达K5/6或K17则预示预后较差,并可能伴随着肿瘤高度分化和腋窝淋巴结转移^[53]。在对91例浸润性乳腺导管癌患者的研究中发现,表达K5/6或K17阳性也与高度分化有关^[54]。大多数的乳腺癌免疫染色后有高水平的K8/18表达,已被认为与病人良好的预后相关,而低表达或是缺乏时则预示预后较差^[55]。K8/18的泛素化降解产物在乳腺癌中发现可能决定肿瘤的浸润性^[56]。早期乳腺癌患者辅助化疗完成后血液循环中的癌细胞有K19的mRNA出现预示着有其他化疗相关的疾病出现,并与高复发率和低生存期相关^[57]。K20在乳腺癌患者的表达与TNM分期、淋巴结状态、HER2水平、乳腺癌的进展和预后相关^[58]。有研究显示,K20是乳腺癌的预后标志物,K20的过度表达与肿瘤低分化和淋巴结转移有关^[59]。

4 展望

在过去的十多年里,对角蛋白的研究和认识迅速深入,从分类、功能、相关疾病及临床应用等方面对角蛋白进行了系统的探索,特别是其分子和细胞生物学特征已应用于临床病理诊断标志物和预后标志物。尽管对角蛋白的研究取得了很大进展,但角蛋白参与信号转导的调节和各种角蛋白的分子行为、基因特征还有待进一步的研究。直接由角蛋白引起的疾病大多是基因突变产生,而更有意义的是研究角蛋白在肿瘤中的多元功能以及被用作诊断工具。目前的研究结果更多的是说明预后和对肿瘤发生的调节,角蛋白与肿瘤的发生或恶性转化的关系仍需进一步研究探索,并寄希望能找到更有效的标志物,以有助于肿瘤的早期干预、早期治疗和充分合理指导肿瘤的预后从而减缓或防止肿瘤的恶性转化,提高总生存期和降低复发率。随着分子生物学技术的不断发展以及对肿瘤基因和相关抗原研究的深入,将进一步揭示角蛋白参与的致病机制,明确角蛋白与肿瘤发生、诊断和转归的关系,为肿瘤的诊断、治疗以及预后评估提供具有临床应用价值的依据。

参考文献 (References)

- 1 Godsel LM, Hobbs RP, Green KJ. Intermediate filament assembly: Dynamics to disease. *Trends Cell Biol* 2008; 18(1): 28-37.
- 2 Omary MB, Ku NO, Strnad P, Hanada S. Toward unraveling the complexity of simple epithelial keratins in human disease. *J Clin*

- Invest 2009; 119(7): 1794-805.
- 3 Bragulla HH, Homberger DG. Structure and functions of keratin proteins in simple, stratified, keratinized and cornified epithelia. *J Anat* 2009; 214(4): 516-59.
- 4 Kurokawa I, Takahashi K, Moll I, Moll R. Expression of keratins in cutaneous epithelial tumors and related disorders—distribution and clinical significance. *Exp Dermatol* 2011; 20(3): 217-28.
- 5 Gu LH, Coulombe PA. Keratin function in skin epithelia: A broadening palette with surprising shades. *Curr Opin Cell Biol* 2007; 19(1): 13-23.
- 6 Magin TM, Vijayaraj P, Leube RE. Structural and regulatory functions of keratins. *Exp Cell Res* 2007; 313(10): 2021-32.
- 7 Zatloukal K, French SW, Stumppner C, Strnad P, Harada M, Toivola DM, *et al.* From Mallory to Mallory-Denk bodies: What, how and why? *Exp Cell Res* 2007; 313(10): 2033-49.
- 8 Finger DC, Blenis J. Target of rapamycin (TOR): An integrator of nutrient and growth factor signals and coordinator of cell growth and cell cycle progression. *Oncogene* 2004; 23(18): 3151-71.
- 9 Kim S, Wong P, Coulombe PA. A keratin cytoskeletal protein regulates protein synthesis and epithelial cell growth. *Nature* 2006; 441(7091): 362-5.
- 10 Ku NO, Omary MB. A disease- and phosphorylation-related non-mechanical function for keratin 8. *J Cell Biol* 2006; 174(1): 115-25.
- 11 Tsubota A, Akiyama M, Sakai K, Goto M, Nomura Y, Ando S, *et al.* Keratin 1 gene mutation detected in epidermal nevus with epidermolytic hyperkeratosis. *J Invest Dermatol* 2007; 127(6): 1371-4.
- 12 Irvine AD, Corden LD, Swensson O, Swensson B, Moore JE, Frazer DG, *et al.* Mutations in cornea-specific keratin K3 or K12 genes cause Meesmann's corneal dystrophy. *Nat Genet* 1997; 16(2): 184-7.
- 13 Pekny M, Lane EB. Intermediate filaments and stress. *Exp Cell Res* 2007; 313(10): 2244-54.
- 14 Smith FJ, Liao H, Cassidy AJ, Stewart A, Hamill KJ, Wood P, *et al.* The genetic basis of pachyonychia congenita. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2005; 10(1): 21-30.
- 15 Shimomura Y, Wajid M, Weiser J, Kraemer L, Christiano A. Mutations in the keratin 9 gene in Pakistani families with epidermolytic palmoplantar keratoderma. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35(7): 759-64.
- 16 Vijayaraj P, Kröger C, Reuter U, Windoffer R, Leube RE, Magin TM. Keratins regulate protein biosynthesis through localization of GLUT1 and-3 upstream of AMP kinase and Raptor. *J Cell Biol* 2009; 187(2): 175-84.
- 17 Fortier AM, van Themsche C, Asselin E, Cadrin M. Akt isoforms regulate intermediate filament protein levels in epithelial carcinoma cells. *FEBS Lett* 2010; 584(5): 984-8.
- 18 Mashukova A, Oriolo AS, Wald FA, Casanova ML, Kroger C, Magin TM, *et al.* Rescue of atypical protein kinase C in epithelia by the cytoskeleton and Hsp70 family chaperones. *J Cell Sci* 2009; 122(Pt 14): 2491-503.
- 19 Toivola DM, Strnad P, Habtezion A, Omary MB. Intermediate filaments take the heat as stress proteins. *Trends Cell Biol* 2010; 20(2): 79-91.
- 20 Rolli CG, Seufferlein T, Kemkemer R, Spatz JP. Impact of tumor cell cytoskeleton organization on invasiveness and migration: A microchannel-based approach. *PLoS One* 2010; 5(1): e8726.
- 21 Toivola DM, Nakamichi I, Strnad P, Michie SA, Ghorri N, Harada M, *et al.* Keratin overexpression levels correlate with the extent of spontaneous pancreatic injury. *Am J Pathol* 2008; 172(4): 882-92.
- 22 Gao HW, Yu CP, Jin JS, Lee HS. Expression of Keratin 7 in the boundary epithelial cells of colorectal neoplasm. *J Med Sci* 2008; 28(6): 239-44.
- 23 Santos M, Paramio JM, Bravo A, Ramirez A, Jorcano JL. The expression of keratin k10 in the basal layer of the epidermis inhibits cell proliferation and prevents skin tumorigenesis. *J Biol Chem* 2002; 277(21): 19122-30.
- 24 Dakir EH, Feigenbaum L, Linnoila RI. Constitutive expression of human keratin 14 gene in mouse lung induces premalignant lesions and squamous differentiation. *Carcinogenesis* 2008; 29(12): 2377-84.
- 25 Depianto D, Kerns ML, Dlugosz AA, Coulombe PA. Keratin 17 promotes epithelial proliferation and tumor growth by polarizing the immune response in skin. *Nat Genet* 2010; 42(10): 910-4.
- 26 van Sprundel RG, van den Ingh TS, Desmet VJ, Katoonizadeh A, Penning LC, Rothuizen J, *et al.* Keratin 19 marks poor differentiation and a more aggressive behaviour in canine and human hepatocellular tumours. *Comp Hepatol* 2010; 9(1): 1-11.
- 27 Casanova ML, Bravo A, Martinez-Palacio J, Fernandez-Acenero MJ, Villanueva C, Larcher F, *et al.* Epidermal abnormalities and increased malignancy of skin tumors in human epidermal keratin 8-expressing transgenic mice. *FASEB J* 2004; 18(13): 1556-8.
- 28 Yamashiro Y, Takei K, Umikawa M, Asato T, Oshiro M, Uechi Y, *et al.* Ectopic coexpression of keratin 8 and 18 promotes invasion of transformed keratinocytes and is induced in patients with cutaneous squamous cell carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 399(3): 365-72.
- 29 Obermajer N, Doljak B, Kos J. Cytokeratin 8 ectoplasmic domain binds urokinase-type plasminogen activator to breast tumor cells and modulates their adhesion, growth and invasiveness. *Mol Cancer* 2009; 8(1): 1-10.
- 30 Kralovich KR, Li L, Hembrough TA, Webb DJ, Karns LR, Gonias SL. Characterization of the binding sites for plasminogen and tissue-type plasminogen activator in cytokeratin 8 and cytokeratin 18. *J Protein Chem* 1998; 17(8): 845-54.
- 31 Moll R, Divo M, Langbein L. The human keratins: Biology and pathology. *Histochem Cell Biol* 2008; 129(6): 705-33.
- 32 Magnusson K, de Wit M, Brennan DJ, Johnson LB, McGee SF, Lundberg E, *et al.* SATB2 in combination with cytokeratin 20 identifies over 95% of all colorectal carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2011; 35(7): 937-48.
- 33 Chu PG, Weiss LM. Keratin expression in human tissues and neoplasms. *Histopathology* 2002; 40(5): 403-39.
- 34 Yuan RH, Jeng YM, Hu RH, Lai PL, Lee PH, Cheng CC, *et al.* Role of p53 and β -catenin mutations in conjunction with CK19 expression on early tumor recurrence and prognosis of hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2011(15): 321-9.
- 35 Yaziji H, Battifora H, Barry TS, Hwang HC, Bacchi CE, McIntosh MW, *et al.* Evaluation of 12 antibodies for distinguishing epithelioid mesothelioma from adenocarcinoma: Identification of a three-antibody immunohistochemical panel with maximal sensitivity and specificity. *Modern Pathol* 2006; 19(4): 514-23.

- 36 Yamamoto O, Asahi M. Cytokeratin expression in trichoblastic fibroma (small nodular type trichoblastoma), trichoepithelioma and basal cell carcinoma. *Brit J Dermatol* 1999; 140(1): 8-16.
- 37 Porter RM, Lunny DP, Ogden PH, Morley SM, McLean WH, Evans A, *et al.* K15 expression implies lateral differentiation within stratified epithelial basal cells. *Lab Invest* 2000; 80(11): 1701-10.
- 38 Tsubochi H, Suzuki T, Suzuki S, Ohashi Y, Ishibashi S, Moriya T, *et al.* Immunohistochemical study of basaloid squamous cell carcinoma, adenoid cystic and mucoepidermoid carcinoma in the upper aerodigestive tract. *Anticancer Res* 2000; 20(2B): 1205-11.
- 39 Schwarz S, Müller M, Ettl T, Stockmann P, Zenk J, Agaimy A. Morphological heterogeneity of oral salivary gland carcinomas: A clinicopathologic study of 41 cases with long term follow-up emphasizing the overlapping spectrum of adenoid cystic carcinoma and polymorphous low-grade adenocarcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2011; 4(4): 336.
- 40 Dugina VB, Ermilova VD, Chmeris GY, Chipysheva TA. Actins and keratins in the diagnosis of human basal-like breast cancer. *Arkh Patol* 2010; 72(2): 12-5.
- 41 Chu PG, Lyda MH, Weiss LM. Cytokeratin 14 expression in epithelial neoplasms: A survey of 435 cases with emphasis on its value in differentiating squamous cell carcinomas from other epithelial tumours. *Histopathology* 2001; 39(1): 9-16.
- 42 Chu PG, Weiss LM. Expression of cytokeratin 5/6 in epithelial neoplasms: An immunohistochemical study of 509 cases. *Mod Pathol* 2002; 15(1): 6-10.
- 43 Liu L, Qian J, Singh H, Meiers I, Zhou X, Bostwick DG. Immunohistochemical analysis of chromophobe renal cell carcinoma, renal oncocytoma, and clear cell carcinoma: An optimal and practical panel for differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131(8): 1290-7.
- 44 Knösel T, Emde V, Schlüns K, Schlag PM, Dietel M, Petersen I. Cytokeratin profiles identify diagnostic signatures in colorectal cancer using multiplex analysis of tissue microarrays. *Anal Cell Pathol* 2006; 28(4): 167-75.
- 45 Ausch C, Buxhofer-Ausch V, Olszewski U, Hinterberger W, Ogris E, Schiessel R, *et al.* Caspase-cleaved cytokeratin 18 fragment (M30) as marker of postoperative residual tumor load in colon cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35(11): 1164-8.
- 46 Ulukaya E, Yilmaztepe A, Akgoz S, Linder S, Karadag M. The levels of caspase-cleaved cytokeratin 18 are elevated in serum from patients with lung cancer and helpful to predict the survival. *Lung Cancer* 2007; 56(3): 399-404.
- 47 Linder S. Cytokeratin markers come of age. *Tumour Biol* 2007; 28(4): 189-95.
- 48 Linder S, Olofsson MH, Herrmann R, Ulukaya E. Utilization of cytokeratin-based biomarkers for pharmacodynamic studies. *Expert Rev Mol Diagn* 2010; 10(3): 353-9.
- 49 Bluemke K, Bilkenroth U, Meye A, Fuessel S, Lautenschlaeger C, Goebel S, *et al.* Detection of circulating tumor cells in peripheral blood of patients with renal cell carcinoma correlates with prognosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(8): 2190-4.
- 50 Uenishi T, Yamazaki O, Tanaka H, Takemura S, Yamamoto T, Tanaka S, *et al.* Serum cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1) as a prognostic factor in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(2): 583-9.
- 51 Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, *et al.* Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol* 2003; 38(2): 200-7.
- 52 Mann CD, Neal CP, Garcea G, Manson MM, Dennison AR, Berry DP. Prognostic molecular markers in hepatocellular carcinoma: A systematic review. *Eur J Cancer* 2007; 43(6): 979-92.
- 53 Liu ZB, Wu J, Ping B, Feng LQ, Shen ZZ, Shao ZM. Expression of CK5/6 and CK17 and its correlation with prognosis of triple-negative breast cancer patients. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2008; 30(8): 610-4.
- 54 Liu ZB, Wu J, Ping B, Feng LQ, Di GH, Lu JS, *et al.* Basal cytokeratin expression in relation to immunohistochemical and clinical characterization in breast cancer patients with triple negative phenotype. *Tumori* 2009; 95(1): 53-62.
- 55 Woelfle U, Sauter G, Santjer S, Brakenhoff R, Pantel K. Down-regulated expression of cytokeratin 18 promotes progression of human breast cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10(8): 2670-4.
- 56 Iwaya K, Ogawa H, Mukai Y, Iwamatsu A, Mukai K. Ubiquitin-immunoreactive degradation products of cytokeratin 8/18 correlate with aggressive breast cancer. *Cancer Sci* 2003; 94(10): 864-70.
- 57 Xenidis N, Ignatiadis M, Apostolaki S, Perraki M, Kalbakis K, Agelaki S, *et al.* Cytokeratin-19 mRNA-positive circulating tumor cells after adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(13): 2177-84.
- 58 Wang SM, Huang DM, Li B, Ruan JD. Association of CK20 expression with the progression, metastasis and prognosis of breast cancer. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi* 2009; 25(8): 706-7.
- 59 Cheng CW, Yu JC, Wang HW, Huang CS, Shieh JC, Fu YP, *et al.* The clinical implications of MMP-11 and CK-20 expression in human breast cancer. *Clin Chim Acta* 2010; 411(3/4): 234-41.

Keratins and Tumors

Zeng Jing, Chen Dongni, Xu Jin*

(School of Medicine, Ningbo University, Ningbo 315211, China)

Abstract Type I and II keratins are major components of intermediate filaments in epithelial cells. Keratins have important effects on the stability and integrity of the cellular morphology. Furthermore, they also participate in many intracellular signal transduction pathways. Mutations in genes encoding keratins cause hereditary skin disease, and white sponge nevus in liver, oral mucosa, esophagus, vulva, and rectal as well. Recent studies found that many types of keratins expressed specifically in human tumors, and keratin antibodies could play important roles in tumor diagnosis, classification and prognosis. Therefore, studying the association between the tumor and keratin will help in tumor diagnosis and treatment. This review introduces recent researches in molecular mechanisms and clinical applications of keratins, which may enhance the readers to understand the association between keratins and the progress, diagnosis and prognosis of the tumors.

Key words keratin; tumor; diagnosis

Received: January 5, 2012 Accepted: February 27, 2012

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30901216) and the Scientific Innovation Team Project of Ningbo (No.2011B82014)

*Corresponding author. Tel: 86-574-87609603, Fax: 86-574-87608638, E-mail: xujin1@nbu.edu.cn