

膜联蛋白 A2 与恶性肿瘤发展进程的关系

章蔼然 潘宁 侯颖春*

(陕西师范大学生命科学院, 西安 710062)

摘要 膜联蛋白 A2 (annexin A2, ANXA2) 是一种钙离子介导的磷脂结合特性的蛋白质, 属于膜联蛋白家族成员, 广泛分布于胞核、胞浆及细胞质膜外表面。它主要表达在人体内皮细胞、单核/巨噬细胞、骨髓细胞和某些肿瘤细胞中。ANXA2 在细胞内参与膜形成、膜转运、胞吞、胞吐、细胞增殖、信号转导、分化及凋亡等一系列重要的生命过程。近年来的研究表明其表达水平在肿瘤组织中有显著变化, 并与肿瘤的发生、发展、浸润及转移密切相关。现着重就 ANXA2 与肿瘤发展、浸润、转移等进程的相关研究进展进行综述。

关键词 膜联蛋白 A2; 肿瘤; 肿瘤发生; 侵袭和转移

膜联蛋白(annexin)是一类Ca²⁺介导的磷脂结合特性的蛋白质超家族。迄今为止, 从真菌、原生生物到植物、高等脊椎动物等超过 65 种不同种属范围内, 已发现了 160 种以上的该家族成员, 分为 A、B、C、D、E 共 5 组。脊椎动物细胞中的成员被定为膜联蛋白 A 家族, 有 13 个成员即 A1~A13^[1], 它们广泛存在于细胞质膜下、储 Ca²⁺ 细胞器附近、核内及细胞外基质中。

膜联蛋白 A2 (annexin A2, ANXA2) 又名膜联蛋白 II、P36、LIP2、LPC2 等, 最早在 Rous 肉瘤病毒转化的鸡胚胎成纤维细胞中发现, v-H-ras、v-mos- 或 SV40 转化细胞也可诱导 ANXA2 的表达^[2]。人的该基因定位于 15q21-q22, 含 13 个外显子, 现已发现有 3 个不同的转录变体, 而且在人基因组中发现了有明显转座子结构特征的 3 个 ANXA2 假基因, 分别定位于 4q21-q31、9p13 和 10q21-22。

ANXA2 基因编码由 339 个氨基酸组成的分子量为 36 kDa 的蛋白质, 在细胞中可以单体(p36)、异源二聚体(p36/p11)和异源四聚体(p36₂/p11₂)三种形式存在^[3]。与该家族其他成员一样, ANXA2 具有 2 个主要区域, 即保守的 C 端核心和各成员特异的 N 端。其中 C 端核心结构是由 4 个约 70 个氨基酸构成的重复结构(domain I-IV), 这些重复结构含有 5 个 α 螺旋(helix A~E), 排列成微弯曲的紧密盘状结构, 其凸面朝向细胞膜, 含有 Ca²⁺ 结合位点, 可以与磷脂亲水性的头部相互作用; 凹面远离细胞膜, 是与自身的 N 端结构域或其他胞质蛋白相结合的区域^[1]。N 端结构域由 30 个氨基酸残基构成, 含有钙结合蛋白 S100A10 (P11) 结合位点和 3 个磷酸化位点: Ser11, Ser25 和

Tyr23。Ser11 和 Ser25 均可在蛋白激酶 C(PKC) 作用下发生磷酸化, Tyr23 可被 PP60v-src 或其他多种膜结合激酶如胰岛素受体、胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) 受体、血小板衍生生长因子(PDGF)受体等磷酸化修饰, 从而在细胞信号转导、分化等方面发挥重要功能。

ANXA2 主要表达于内皮细胞、单核细胞、巨噬细胞、神经细胞和一些肿瘤细胞, 其在增生和转化的细胞中高表达, 在终末分化的细胞中低表达。ANXA2 缺乏信号肽, 不能通过经典的蛋白质分泌途径分泌到胞外, 但在温度应激状态下, 其可从胞质转位到膜表面, 这种转位依赖于 S100A10 的表达和自身 Tyr23 的磷酸化^[4]。也有研究表明胰岛素受体和它的信号通路可能参与了调控 ANXA2 分泌的分子机制^[5]。

对 ANXA2 的研究可追溯到上世纪 80 年代, 它作为膜联蛋白家族的主要成员之一, 具有多种生物学功能, 在许多生命活动中发挥重要作用, 如参与生物膜的形成、细胞的吞噬和吞饮、细胞膜的运输、细胞骨架的稳定、离子通道的形成、开启及调节离子流量等。既往的各种研究提示 ANXA2 的表达、定位的改变、活性失调等可能与多种疾病包括肿瘤的病理过程有关, 以至于有人曾提出了 annexinopathies 的概念^[6]。近年来的研究表明 ANXA2 的表达失调与肿瘤的发生发展密切相关, 资料显示它可能在肿瘤的侵袭、转移机制的形成过程中扮演重要角色。

收稿日期: 2008-01-04 接受日期: 2008-02-27

* 通讯作者: Tel: 029-85310274, Fax: 029-85310546, E-mail:

ychhou@snnu.edu.cn

1 ANXA2与肿瘤的发生

ANXA2是Ca²⁺依赖的RNA结合蛋白^[7],其C端第IV功能域的C-D螺旋^[8]可以结合c-myc mRNA的3'端非翻译区,形成信使核糖核蛋白体(mRNP),调节c-myc基因的翻译,而c-myc基因编码的蛋白质作为转录因子在细胞增殖中具有重要的调节作用。体外实验还表明ANXA2单体可以作为蛋白质复合物的一部分来增强DNA聚合酶 α 的活性,将ANXA2的反义寡核苷酸转入到HeLa细胞,能够引起DNA的合成减少和细胞周期的阻滞^[9]。另有报道显示ANXA2在细胞中的表达水平受细胞周期的调控,在有丝分裂细胞中其mRNA和蛋白质呈稳定水平,当细胞进入G₁期时其表达水平降低,在S期,其表达量呈现最大值,随后逐渐下降,在G₁-S和S-G₂期呈现最高表达^[10],这些结果提示ANXA2在DNA合成和细胞增殖中具有重要作用。肿瘤是一类多基因变化导致细胞周期紊乱的疾病,其基本特征之一就是细胞增殖失控,所以ANXA2的异常表达可能与肿瘤的发生密切相关。

目前发现大多数人类肿瘤,如脑癌、肝癌、乳腺癌、肺癌、结肠癌以及血液肿瘤中ANXA2表达均上调,在胰腺癌的浸润灶和转移灶以及肾细胞癌中也观察到ANXA2表达上调^[11,12],但在前列腺癌^[3,13,14]以及食管鳞状细胞癌^[15]中ANXA2表达下调。有人通过亚克隆技术将ANXA2基因片段反向克隆至载体pLXSN,转染人肺腺癌细胞株SPC-A-1,显著抑制了胞内ANXA2的表达,细胞DNA合成减少,细胞周期受阻于G₀~G₁期,倍增时间延长,克隆形成率降低。这些结果表明ANXA2具有促进SPC-A-1细胞生长和增殖的作用,从而促进肺癌的发生和发展^[16]。该研究组又在裸鼠皮下分别接种SPC-A-1(亲代组)和SPC-A-1-ANXA2(反义组)细胞,测定成瘤时间、肿瘤体积及重量、肿瘤细胞对周围组织的影响等,结果表明反义组明显晚于亲代组成瘤,反义组的肿瘤体积、重量均显著低于亲代组,且无一例出现局部侵袭,而亲代组则有2例侵袭周围组织。以上结果说明ANXA2在整体水平也具有促肺癌细胞增殖和侵袭的作用,从而促进肺癌的发生和发展^[17]。

把野生型P53基因导入不同转移潜能的肺癌细胞系,均可见ANXA2表达明显下调^[18],说明ANXA2的表达与肺癌发展及与P53诱导的肿瘤细胞凋亡密切相关。近年来,胃泌素类及其前体在胃肠肿瘤中的作用被广泛关注,有研究显示膜相关ANXA2对前胃泌素和胃泌素多肽有高亲和力,可以促进前胃泌素

肽介导的肠内皮和肠癌细胞^[19,20]及胰腺癌细胞^[21]的增殖和抗凋亡效应。

2 ANXA2与肿瘤的浸润与转移

具有局部浸润和远距离转移能力是恶性肿瘤最重要的特点,是恶性肿瘤致病人死亡的主要原因,所以,ANXA2与恶性肿瘤这方面特性的关系的研究受到格外重视。有报道对两种头颈鳞状上皮细胞癌(HNSCC)细胞系(原发性的UMSCC10A和转移性的UMSCC10B)进行蛋白质定量,发现UMSCC10B中ANXA2表达较UMSCC10A明显上调^[22]。以RNA干扰(RNAi)技术对人类神经胶质瘤细胞系U87MG和U373MG的ANXA2基因进行剔除后发现两种细胞的浸润和转移性均被显著抑制^[23]。对人胃癌细胞株及153例原发性胃癌中ANXA2表达的检测结果表明所有胃癌细胞株及33%的原发性胃癌病例呈ANXA2过表达,且与C-erbB-2的过表达显著相关,在淋巴结、远处转移及静脉侵犯者中ANXA2表达量都明显升高^[24]。有人发现ANXA2可以通过MAPK信号通路刺激细胞核因子 κ B配体的受体活化因子(receptor activator of NF- κ B ligand, RANKL)的表达^[25]。RANKL是骨骼细胞分泌的促进骨骼重塑、破骨细胞成熟的细胞因子,其可与乳房、前列腺和皮肤的癌细胞互相传递信息,“召唤”癌细胞转移^[26],抑制RANKL可阻碍肿瘤的发展进程,促进肿瘤细胞的凋亡^[27]。近期有人对具有高、低转移潜能的人肝癌细胞系MHCC97H、MHCC97L和基本不转移的Hep3B中ANXA2的表达进行了检测,发现ANXA2在具有转移潜能的MHCC97(MHCC97H、MHCC97L)中无论蛋白质水平或mRNA水平均较Hep3B高^[28]。ANXA2还可参与EB病毒编码的潜伏膜蛋白1(LMP1)触发的信号转导途径,LMP1是一种与鼻咽癌的发生有关的肿瘤相关蛋白,它可以通过PKC磷酸化ANXA2^[29]。上述研究结果从各种角度提示ANXA2至少参与了某些肿瘤的浸润和转移过程,但具体细节和机制尚不清楚。

3 ANXA2与肿瘤发展进程关系机制的研究

ANXA2在细胞中分布广泛,可定位于胞核、胞浆及细胞表面,胞外的ANXA2是某些S100家族成员、组织型纤溶酶原激活物(tissue-type plasminogen activator, t-PA)、纤溶酶原(plasminogen, PLG)及腱糖蛋白C(tenascin-C, TN-C)等的受体,这些蛋白酶

或其底物均与肿瘤的发展、浸润及转移关系密切。

3.1 ANXA2 与 t-PA、PLG 和 PL 等在肿瘤发展进程中的协同作用

ANXA2 是 PLG 和 t-PA 的共同受体, 与肿瘤纤溶活性激活密切相关。细胞表面的 ANXA2 单体与 t-PA 和纤溶酶原结合, 使纤溶酶原上的 Arg 561-Val 562 肽键断裂, 形成具有活性的纤溶酶(plasmin, PL), 促进纤维蛋白的水解反应。

以 ANXA2 抗体和 RNAi 技术下调 ANXA2 的表达可显著抑制 t-PA 依赖的纤溶酶生成^[30]。研究者曾发现 ANXA2 在早幼粒细胞系 NB4 中较髓细胞系 HL60 中高表达, 并在 U937、MM6 和 HEL 等急性髓系白血病细胞株中呈现更高水平的表达^[31]。也有人发现 ANXA2 在急性早幼粒细胞白血病细胞和 4 株 t(17;19)⁺ 白血病细胞系中高表达, E2A-HLF 融合蛋白可诱导其表达。在白介素 3 (IL-3) 依赖的细胞系, IL-3 主要通过 Ras 途径调节 ANXA2 的表达, 在无细胞因子的情况下, E2A-HLF 融合蛋白可以代替细胞因子激活 Ras 途径的下游分子, 在转录和转录后水平上诱导 ANXA2 的表达, ANXA2 的过表达是 E2A-HLF 阳性的前-B 细胞急性淋巴细胞性白血病(pro-B cell acute lymphoblastic leukemia)的特征^[32]。这些研究结果同时也表明由于白血病细胞中 ANXA2 过表达, 加速了纤溶酶生成, 导致纤溶亢进可能是白血病患者发生出血并发症的重要原因之一。

一般情况下, ANXA2 在具有明显侵袭和转移恶性特质的瘤细胞中较之在其它细胞中高表达, 这种高表达与肿瘤血管形成密切相关, 从而促成瘤组织侵袭和转移。如在正常的乳腺管状内皮细胞中 ANXA2 无表达或低表达, 而在具有浸润性和转移性的乳腺癌细胞中, 其呈强阳性表达。这些呈强阳性表达的 ANXA2 在细胞表面作为 PLG 和 t-PA 的共同受体, 加速了 PL 的生成, PL 通过促进金属蛋白酶(MMPs)和潜在生长因子(latent growth factor, LGF)的活化、膜蛋白的水解、细胞外基质的降解等加速血管生成, 促进肿瘤的浸润和转移^[33]。另有研究表明 t-PA 在胰腺癌组织高表达, 以非依赖于其催化活性的方式, 通过表皮生长因子受体(EGFR)和 ANXA2 激活细胞外信号调节激酶 1/2 (ERK1/2)信号通路, 参与肿瘤的发展进程, ANXA2 作为 t-PA 受体也在胰腺癌中过表达, 参与胰腺癌 t-PA 信号转导事件^[34]。

3.2 ANXA2 与 S100 家族成员在肿瘤发展进程中的协同作用

S100 是一个 Ca²⁺ 结合蛋白家族, 其中的

S100A10 是 ANXA2 的高亲和力配体。S100A10 首先自身形成同源二聚体, 然后再和两个 ANXA2 单体结合形成异源四聚体(ANXA2₂/S100A10₂)。在不同类型的细胞中, ANXA2 和 S100A10 的表达水平存在差异, 提示 ANXA2 单体和异源四聚体这两种不同形式具有不同的生物学功能。ANXA2 N 端具有与 S100A10 结合位点相互重叠的核输出信号(nuclear export signal, NES), 故 ANXA2 与 S100A10 结合可能会调节它在核-质中的分布。相关研究也证明 ANXA2 同时亦是 S100A4 的受体, S100A4 参与多种细胞事件, 如细胞的生长、分化、运动及细胞信号转导等。S100A4 在多种肿瘤(食管癌、结肠癌、胰腺癌、肺癌、胃癌、膀胱癌等)组织中呈现过表达, 故它被认为是监测肿瘤发生、浸润、转移及不良预后的有效标志物之一。S100A4 的表达下调将会抑制 MMPs 的活性, 如抑制 MMP2 活性及降低细胞运动和浸润能力, 反之用 S100A4 处理的肿瘤或内皮细胞, 其蛋白水解酶活性增加, 尤其是 MMP13 的活性增加和细胞浸润性生长的加快^[35]。

研究表明 S100A10、S100A4 与 ANXA2 相互作用可加速 t-PA 介导的 PL 生成。肿瘤细胞分泌的 S100A4 诱导 ANXA2 转位至内皮细胞的胞外表面并形成 ANXA2/S100A4 复合物, 内皮细胞分泌的 t-PA 与该复合物共同作用加速 PL 的生成而进一步激活 MMPs 酶原为 MMPs, 与 PL 一同诱导胞外基质的重塑, 促进血管生成和肿瘤的浸润、转移(图 1)^[35]。

3.3 ANXA2 与 TN-C

作为 ANXA2 又一高亲和力配体的 TN-C 是一种表达于免疫系统组织包括骨髓、胸腺、T 细胞及其肿瘤和愈伤组织中具有抗黏附特性的胞外基质糖蛋白。在肿瘤的发生过程中 TN-C 表达上调, 因此它也被认为是评价肿瘤预后的有效标志物。有人检测了 ANXA2 在 4 种人结直肠癌细胞系中的表达水平, 并在 105 例原发性结直肠癌组织中检测 ANXA2 与 TN-C 的表达, 结果发现在 4 种人结直肠癌细胞系中 ANXA2 均表达, 但其表达水平与该细胞系的转移潜能并无明显的相关性, 其过表达与肿瘤的组织表型、肿瘤体积、pTNM 分期及浸润情况相关。在原发性结直肠癌中有 29.5% 的病例 ANXA2 过表达, 49.5% 的病例 TN-C 过表达, 并且两者共同过表达提示病人预后不良, 与结肠癌的发展和转移密切相关^[36]。有人检测 TN-C 与 ANXA2 在胰腺组织中的 mRNA 和蛋白质表达水平, 发现 TN-C 和细胞表面 ANXA2 的表达随细胞向癌细胞的转化呈增加趋势^[37], 这种共同过表达的

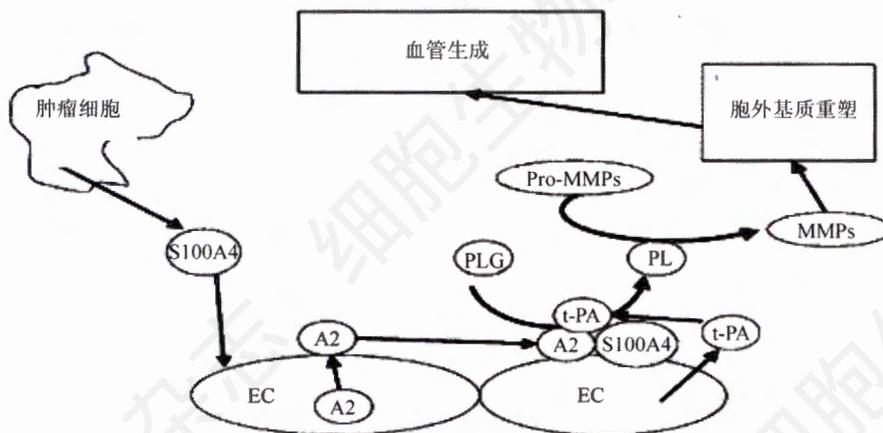


图1 S100A4 诱导血管生成的过程^[35]

现象在结肠癌、胃癌、乳腺癌和肺癌中也被观察到^[38]。已有研究提示 TN-C/ANXA2 复合物表达水平上调与细胞黏附的丧失、细胞增殖及运动能力的增强等密切相关,因此二者的协同作用在肿瘤的发展进程和转移恶化过程中具有重要作用^[38]。

3.4 ANXA2 与组织蛋白酶 B (cathepsin B)

在肿瘤细胞浸润和转移的过程中,胞外基质的选择性降解促进了细胞局部的入侵、血管生成、血液内渗和外溢。而这些选择性的胞外基质降解是通过多种蛋白酶在酶级联反应中发挥作用所介导的。组织蛋白酶 B 能够在 pH 中性或酸性条件下降解胞外基质蛋白如层黏蛋白(laminin)、纤连蛋白(fibronectin)和胶原蛋白 IV (collagen IV)等。组织蛋白酶 B 还可激活其他多种蛋白水解酶如尿激酶型纤溶酶原激活物(urokinase-type plasminogen activator, u-PA)和胶原酶 I, 其活性、分泌及与质膜的相互作用在恶性肿瘤特别是在其浸润阶段显著增强,表明组织蛋白酶 B 与肿瘤的发展进程密切相关^[39]。有人^[40]采用酵母双杂交法寻找组织蛋白酶 B 的结合蛋白,探索膜联形式的胞外组织蛋白酶 B 在肿瘤细胞浸润和转移过程中的作用,发现肿瘤细胞表面的 ANXA2₂/S100A10₂ 可与组织蛋白酶 B 酶原(ProCB)相互作用使其被激活为组织蛋白酶 B 而促进胞外基质的选择性降解,加速肿瘤的浸润和转移。

肿瘤细胞必须破坏与其邻近细胞的基底膜和基质,才能侵袭邻近组织和转移,因此基底膜的降解和细胞外间质的重塑对于肿瘤浸润和转移是至关重要的,由此推测 ANXA2 与肿瘤发展进程密切相关的可能机制是通过 ANXA2 使以上多种蛋白酶及其底物在肿瘤细胞表面共区域化(图 2)而促进: ①激活蛋白酶

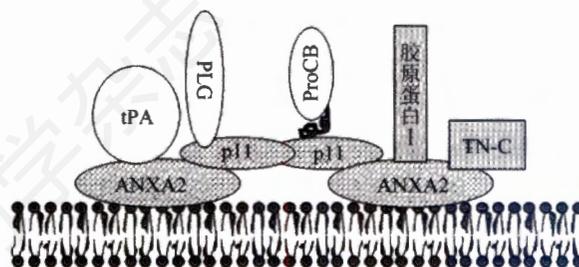


图2 ANXA2 使多种蛋白酶及胞外基质蛋白在肿瘤细胞表面共区域化^[39]

前体启动蛋白水解级联反应; ②选择性降解细胞外基质蛋白,从而导致肿瘤细胞从原发肿瘤脱离并迁移、侵犯局部组织。

然而,也有实验表明 ANXA2 可在某些肿瘤中显示对癌细胞转移的抑制。有人发现随着前列腺腺癌的发生发展,其 ANXA2 表达水平呈逐渐下降或缺失的趋势,而且转染 ANXA2 基因的前列腺癌细胞转移能力受到了显著抑制,但癌细胞的增殖和凋亡并不受影响^[13]。无 ANXA2 表达的前列腺腺癌组织的 mRNA 水平也很低,但 ANXA2 基因并没有缺失或突变,推测 ANXA2 的表达可能是在转录或转录后水平受到了抑制^[3]。这些结果提示 ANXA2 可能是前列腺癌细胞转移特性的内源抑制子,它的缺失表达可能在促进前列腺腺癌的发生和恶化过程中起重要作用。

4 小结

对 ANXA2 与肿瘤关系的研究日益受到重视,它在多种肿瘤组织中的表达水平发生变化,如在脑癌、肝癌、胰腺癌、乳腺癌、肺癌、结肠癌以及血液肿瘤中表达上调,而在前列腺癌中表达下调。

ANXA2 在肿瘤中的异常表达与肿瘤的发生、发展、浸润、转移及预后密切相关。ANXA2 与某些 S100 家族成员、t-PA、PLG、TN-C 等多种蛋白质相互作用,使它们在肿瘤细胞表面共区域化,激活蛋白酶前体,启动蛋白水解级联反应,选择性降解细胞外基质蛋白,从而导致肿瘤细胞从原发部位脱落,侵犯局部组织并造成转移。

ANXA2 在高侵袭、高转移的恶性肿瘤中的异常表达提示 ANXA2 有望成为判断肿瘤浸润转移能力及肿瘤病人预后的标志物以及作为肿瘤基因治疗靶分子的可能性。鉴于 ANXA2 在胞内信息传递上的重要作用,它有被开发为一个非常好的治疗靶点的潜在价值,抑制其表达或阻断其介导的信号转导通路将有可能为抗肿瘤治疗提供一些较为理想的思路。随着基因剔除和剔除技术的兴起,人们正在进一步揭示 ANXA2 与肿瘤发展进程的相关性,但其在肿瘤的发生、浸润、转移过程中的具体作用机制尚有待于进一步探索和拓展。相信随着该基因与恶性肿瘤发展关系的深入研究,它有望被开发为用于肿瘤及其转移的早期检测、辅助诊断及治疗的靶分子。

参考文献 (References)

- [1] Gerke V *et al. Physiol Rev*, 2002, **82**: 331
- [2] Ozaki T *et al. Oncogene*, 1993, **8**: 1707
- [3] Chetcuti A *et al. Cancer Res*, 2001, **61**: 6331
- [4] Deora AB *et al. J Biol Chem*, 2004, **279**: 43411
- [5] Zhao WQ *et al. J Biol Chem*, 2003, **278**: 4205
- [6] Rand JH. *Biochim Biophys Acta*, 2000, **1498**: 169
- [7] Filipenko NR *et al. J Biol Chem*, 2004, **279**: 8723
- [8] Aukrust I *et al. J Mol Biol*, 2007, **368**: 1367
- [9] Chiang Y *et al. Mol Cell Biochem*, 1999, **199**: 139
- [10] Chiang Y *et al. Cancer Res*, 1993, **53**: 6017
- [11] Vishwanatha JK *et al. Carcinogenesis*, 1993, **14**: 2575
- [12] Domoto T *et al. Cancer Sci*, 2007, **98**: 77
- [13] Liu JW *et al. Oncogene*, 2003, **22**: 1475
- [14] Yee DS *et al. Arch Pathol Lab Med*, 2007, **131**: 902
- [15] 张 洵等. *中华肿瘤杂志*, 2003, **25**: 353
- [16] 贾晋伟等. *第三军医大学学报*, 2004, **26**: 1627
- [17] 贾晋伟等. *第三军医大学学报*, 2005, **27**: 306
- [18] Huang Y *et al. Mol Cell Biochem*, 2008, **309**: 117
- [19] Singh P. *Cancer Lett*, 2007, **252**: 19
- [20] Singh P *et al. Oncogene*, 2007, **26**: 425
- [21] Rengifo-Cam W *et al. Cancer Res*, 2007, **67**: 7266
- [22] Wu W *et al. Clin Exp Metastasis*, 2002, **19**: 319
- [23] Tatenhorst L *et al. Neuropathol Appl Neurobiol*, 2006, **32**: 271
- [24] Emoto K *et al. Anticancer Res*, 2001, **21**: 1339
- [25] Li F *et al. J Bone Miner Res*, 2005, **20**: 1161
- [26] Jones DH *et al. Nature*, 2006, **440**: 692
- [27] Canon JR *et al. Clin Exp Metastasis*, 2007, Epub ahead of print
- [28] 代 智等. *中华肝脏病杂志*, 2007, **15**: 563
- [29] Yan G *et al. Proteomics*, 2006, **6**: 1810
- [30] Madoiwa S *et al. Thromb Res*, 2007, **119**: 229
- [31] Olwill SA *et al. Thromb Res*, 2005, **115**: 109
- [32] Matsunaga T *et al. Blood*, 2004, **103**: 3185
- [33] Sharma MR *et al. Exp Mol Pathol*, 2006, **81**: 146
- [34] Ortiz-Zapater E *et al. Am J Pathol*, 2007, **170**: 1573
- [35] Semov A *et al. J Biol Chem*, 2005, **280**: 20833
- [36] Emoto K *et al. Cancer*, 2001, **92**: 1419
- [37] Esposito I *et al. J Pathol*, 2006, **208**: 673
- [38] Musholt TJ *et al. World J Surg*, 2005, **29**: 472
- [39] Mai J *et al. Biochim Biophys Acta*, 2000, **1477**: 215
- [40] Mai J *et al. J Biol Chem*, 2000, **275**: 12806

The Association of Annexin A2 with Malignant Tumor

Ai-Ran Zhang, Ning Pan, Ying-Chun Hou*

(College of Life Sciences, Shaanxi Normal University, Xi'an 710062, China)

Abstract Annexin A2 (ANXA2) is a calcium-dependent phospholipid-binding protein. It is widely distributed in cell nucleus, cytoplasm as well as extracellular matrix and expressed mainly in human endothelial cells, mononuclear cells, macrophages, marrow cells and some tumor cells. As an important member of annexin family, it is associated with a series of vital biological activities including membrane formation, membrane transportation, exocytosis, endocytosis, cell proliferation, signal transduction, cell differentiation and apoptosis. Recently, study data showed that its expression level is notably changeable in tumor tissues and closely related to oncogenesis, cancer development, invasion and metastasis. The paper reviewed the new advances in the study on the relationship between ANXA2 and tumor.

Key words annexin A2; tumor; oncogenesis; invasion and metastasis