

黏附分子在肿瘤发生及发展中的作用

陈雅吕婷 胡晶晶 吴燕洁 仇雅璟 周激 徐经纬 张雁云*

(上海交通大学医学院, 上海交通大学医学科学研究院, 上海市免疫学研究所, 上海 200025)

摘要 细胞黏附分子是以配体和受体相结合的形式, 介导细胞与细胞间或细胞与基质间相互作用的一类分子, 参与机体的多种重要生理和病理过程。近年来, 在对肿瘤发生和发展的研究中发现, 黏附分子可通过多种途径影响肿瘤的生长、浸润及转移过程。因此, 对黏附分子在肿瘤发生和发展中作用及机制的深入研究, 可为肿瘤早期诊断提供重要的分子指标和发现新的治疗靶标, 并为进而形成临床诊疗新策略提供重要理论支持。现就几种重要黏附分子在肿瘤生长与转移中的作用进行综述。

关键词 黏附分子; 肿瘤发生; 转移

细胞黏附分子是指由细胞产生的, 介导细胞与细胞间或细胞与基质间相互接触和结合的一类分子, 大多为分布于细胞表面的糖蛋白。按黏附分子的结构特点可分为以下几类: 整合素家族、免疫球蛋白超家族、选择素家族与钙黏蛋白家族, 此外还有一些尚未归类的黏附分子。黏附分子以配体和受体相结合的形式, 通过参与细胞的信号转导、介导细胞的伸展和移动、影响细胞的生长及分化, 参与机体多种重要的生理病理过程。肿瘤的发生及发展是一个多因素参与的复杂过程, 其确切机制目前仍不十分清楚。现有的研究表明, 黏附分子在肿瘤发生、发展中起到了重要的作用, 主要体现在对肿瘤生长、浸润, 对肿瘤转移, 对肿瘤生长的调节及对肿瘤杀伤细胞的抑制作用等方面。本文就黏附分子与肿瘤生长、浸润和转移作用的相关研究进展作一综述。

1 黏附分子及其生物学特性

整合素家族(integrin family)的黏附分子都是 α 、 β 两条链以非共价键组成的异源二聚体^[1]。目前按 β 亚单位的不同可将整合素家族分为8个不同的组, 在同一组中的整合素分子 β 链相同, α 链不同, 共同组成了24种整合素分子^[1]。整合素的功能主要是和细胞黏附分子及细胞外基质结合, 增强细胞间的黏附。

选择素家族有三个成员: L-选择素(CD62E)、P-选择素(CD62L)和E-选择素(CD62P), L、P和E分别表示白细胞(leukocyte)、血小板(platelet)和内皮(endothelium), 是最初发现相应选择素分子的三种细胞^[1]。E-选择素表达于炎症部位的内皮细胞, 通过其C型凝集素结构域同白细胞糖脂和糖蛋白上的唾

液酸化路易糖(sLe^x), 以及唾液酸化的Lewis^a和相关的岩藻糖基化的N-乙酰乳糖胺结合^[2]。E-选择素的另一种糖蛋白配体是表达于髓样细胞的ESL-1蛋白(E-selectin ligand-1 protein)。E-选择素主要介导白细胞(中性粒细胞、单核细胞和CD4⁺记忆性T细胞)在内皮细胞表面最初的滞留和滚动, 以及随后迁移到炎症组织^[3]。L-选择素表达于造血细胞某些分化阶段, 包括大多数B细胞和未致敏T细胞以及大多数单核细胞、中性粒细胞和嗜酸粒细胞。P-选择素表达于巨核细胞、活化的血小板和活化的内皮细胞。中性粒细胞上P-选择素的配体是黏蛋白样细胞表面糖蛋白CD162^[2]。P-选择素介导中性粒细胞在活化内皮细胞上的滚动, 尤其在炎症过程的早期尤为重要, 在炎症晚期同其他选择素分子协同发挥作用, 此外还参与血小板和某些T细胞亚群沿血管壁的滚动过程。

钙黏蛋白(Ca²⁺ dependent cell adhesion molecule) 又称cadherin, 指Ca²⁺依赖的黏附分子, 是一个拥有20多个成员的家族, 包括经典的钙黏蛋白和原钙黏蛋白组成^[1]。经典的钙黏蛋白具有Ca²⁺依赖的同型黏附, 介导细胞与细胞间的黏附作用, 包括上皮钙黏蛋白(epithelial-cadherin, E-cadherin)、神经钙黏蛋白(nerve-cadherin, N-cadherin)和胎盘钙黏蛋白(placenta-cadherin, P-cadherin)。E-钙黏蛋白主要分布在非神经上皮组织, 主要参与胚胎发育以及正常组织中上皮细胞层的形成和维持。N-钙黏蛋白主要分布于神经组织、晶状体、心肌和骨骼肌, 主要介导Ca²⁺依赖的神经细胞

收稿日期: 2008-04-15 接受日期: 2008-07-02

* 通讯作者。Tel: 021-63844597, Fax: 021-63852705, E-mail: yyzhang@sibs.ac.cn

黏附^[4]。P-钙黏蛋白主要分布于人胚胎的某些上皮组织和胎盘,可能参与胚胎与子宫的结合。本文主要介绍E-钙黏蛋白对肿瘤发生、发展的影响。

免疫球蛋白超家族(immunoglobulin superfamily, IgSF)的黏附分子具有与免疫球蛋白V样、C1或C2样区相似的折叠结构,其氨基酸组成也有一定的同源性^[1]。包括细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule, ICAM)、 $\alpha 4\beta 1$ 和 $\alpha 4\beta 7$ 识别的黏附分子及具有同型黏附特性的分子三个亚类。ICAM是整合素 $\beta 2$ 组的配体,其中的ICAM-1(CD54)分布十分广泛,包括造血和非造血细胞。活化的T细胞、B细胞、胸腺细胞和DC等ICAM-1的表达明显上调,炎症介质也能明显上调内皮细胞和其他非造血细胞ICAM-1的表达。内皮细胞上ICAM-1参与白细胞穿越毛细血管壁到达炎症部位的过程^[5]。ICAM-1可通过增强抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)与T细胞的相互作用,并作为协同刺激分子参与T细胞的活化。VCAM-1(CD106)是血管细胞黏附分子(vascular cell adhesion molecules)的缩写,属于整合素 $\alpha 4\beta 7$ 识别的黏附分子,主要表达于血管内皮细胞,参与炎症细胞穿出血管壁到达炎症部位的过程^[5]。本文主要以ICAM-1及VCAM-1为代表介绍该家族黏附分子在肿瘤发生、发展中的相关作用。

除以上几种经典的黏附分子外,近年来对一些尚未归类的黏附分子的研究也有所深入,此处主要对其中的CD44的结构和功能作简要介绍^[6]。CD44编码基因转录时可取用不同的外显子,使mRNA水平上出现不同的拼接方式,导致成熟的CD44有几十种不同的变构体。人CD44基因含有两类外显子:10个组成性外显子(C1~C10),转录片段存在于所有转录产物中,此类分子称为标准CD44或CD44H;9个变异性拼接外显子(V2~V10),V外显子可以多种不同方式进行拼接,从而产生不同大小的转录产物称为CD44V。CD44H广泛分布于造血和非造血细胞,CD44V则广泛表达于上皮细胞。淋巴细胞和单核细胞活化后CD44V表达增强。CD44介导白细胞与内皮细胞、基质细胞和细胞外基质的黏附,其机制可能主要是通过细胞表面和细胞外基质上的透明质酸相结合,使淋巴细胞穿出血管壁到达炎症部位^[7]。

2 细胞黏附的病理生理意义

炎症过程的一个重要特征就是白细胞通过黏附和穿越血管内皮细胞,向炎症部位渗出。其分子基础是白细胞与血管内皮细胞黏附分子的相互作用。

不同白细胞的渗出过程或渗出过程的不同阶段所涉及的黏附分子不尽相同。黏附分子在淋巴细胞归巢中也具有重要作用。淋巴细胞归巢的分子基础是淋巴细胞与各组织、器官血管内皮细胞黏附分子的相互作用。通常将淋巴细胞所表达的黏附分子称为淋巴细胞归巢受体,而将其对应的血管内皮细胞的黏附分子称为地址素。参与不同群或亚群淋巴细胞归巢的黏附分子及其表达动态有所不同,决定淋巴细胞归巢的选择性^[8]。此外,黏附分子还参与免疫细胞的识别作用,某些黏附分子的抗体可以阻断免疫细胞的相互作用及杀伤细胞对靶细胞的杀伤作用。在胚胎发育过程中,不同类型的细胞按着既定的归律形成细胞与细胞之间及细胞与细胞外基质的附着,有序地组合在一起构成不同的组织和器官,在这一过程中,黏附分子也发挥着重要作用。

3 黏附分子在肿瘤发生及发展中的作用

肿瘤细胞是一群失去正常生长调控机制、发生了恶性转化的自身细胞。肿瘤的生长、转移机制非常复杂,涉及多种癌基因、抑癌基因、黏附分子、基质金属蛋白酶、细胞因子等,其确切机制目前仍不完全清楚。现有的研究表明,黏附分子与肿瘤发生、发展关系密切。黏附分子参与了机体的多种重要生理过程,其适度表达及介导稳定的细胞黏附是机体生命活动和自身稳定所必须的,其表达异常及由此产生的细胞黏附异常,可导致机体病理损伤,引发包括肿瘤在内的多种疾病^[9]。肿瘤细胞上某些黏附分子表达量减少可使细胞间的附着减弱,肿瘤细胞脱离与临近细胞的附着,这是肿瘤浸润及转移的第一步;同时,肿瘤细胞表达的某些黏附分子使已入血的肿瘤细胞得以和血管内皮细胞黏附,造成远处转移。此外,黏附分子对杀伤细胞杀伤肿瘤细胞的影响体现在两方面:既可以增强肿瘤细胞对杀伤细胞作用的敏感性,在某些情况下又可以抑制杀伤细胞对肿瘤细胞的杀伤作用。肿瘤的生长、转移还与肿瘤局部血栓形成关系密切,恶性肿瘤患者常表现出多种凝血和纤溶指标的异常。研究表明,黏附分子可能在血小板、癌细胞、白细胞及内皮细胞的相互作用中起到调控作用。下面分别对各类黏附分子中的一些重要成员在肿瘤发生及发展各阶段的相关作用的研究进展进行介绍。

3.1 整合素家族

整合素家族的黏附分子在肿瘤细胞上的表达水平于肿瘤生长不同阶段可有明显改变,包括表达减少、缺失和表达升高,分布的极性也可不同于正常

细胞。此外,整合素的不同表达类型可能是肿瘤分化不同程度的标志,这在临床良恶性肿瘤的鉴别诊断方面有良好的应用前景。

肿瘤上整合素表达变化的整个过程在肿瘤发生、发展中起了重要作用,尤其是在肿瘤形成的早期阶段。经培养的人或鼠角蛋白细胞以单个细胞形式悬浮在液体中时能经历最终分化,但这种分化可被纤维连结蛋白或针对 $\beta 1$ 整合素的抗体部分抑制,这种对肿瘤细胞分化的调节作用和肿瘤的发生密切相关^[10]。

整合素能通过参与一些胞内信号转导途径以调控细胞的增殖、迁移及浸润能力,这种整合素参与的信号转导途径可能是多种肿瘤发生、发展的重要阶段。经活化的整合素 $\alpha 6\beta 4$ 和 $\alpha 6\beta 1$ 能使EGFR家族成员ErbB2磷酸化而活化,且整合素及ErbB2共表达能刺激细胞增殖和转移^[11]。 $\alpha 6\beta 4$ 与肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)及其受体c-Met在肿瘤转移能力的获得中具重要作用,c-Met和整合素的活化是HGF介导肿瘤转移的必要条件^[12]。在一些转移性肿瘤中,半桥粒消失而 $\alpha 6\beta 4$ 的表达得以维持,一些趋化因子如表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)能使 $\alpha 6\beta 4$ 从半桥粒松动,然后 $\alpha 6\beta 4$ 和EGF通过一起激活肿瘤转移的下游因子PI3K等介导肿瘤的远处转移^[13]。

3.2 选择素家族

选择素可与黏液样细胞上唾液酸化的、糖基化的或硫酸化的聚糖相结合,而在消化道肿瘤患者,这些聚糖既可在肿瘤细胞表面表达,又可以游离形式存在于循环中。这三种选择素已作为消化道肿瘤标记物用于临床肿瘤的辅助检查。体外实验表明,E-选择素可介导结肠癌细胞与内皮细胞间的黏附,P-选择素可和不同类型癌细胞黏附,L-选择素可预测小鼠淋巴瘤的血道转移情况。

选择素家族的黏附分子和某些类型肿瘤的生长与转移也密切相关。有研究表明,H-59肝癌细胞ICAM-1和VCAM-1呈高表达,6~8h后,P-选择素mRNA水平迅速升高,但该现象在注射非转移性M-27或B-16 F1黑素瘤细胞的实验中均未出现,提示这可能为某些类型肝肿瘤的特征^[14]。对小鼠的研究中发现,肿瘤细胞E-选择素过度表达与肝癌转移关系密切;在另一小鼠模型中,静脉注射E-选择素阻断剂能明显减慢肿瘤转移速度,减少转移瘤的形成^[15]。进一步的研究发现,肝内注入转移瘤细胞能使TNF- α 及IL-1分泌增加,进而引起内皮细胞E-选择素表达升高^[16]。在头颈部鳞状细胞癌中,催化岩藻糖生

成的FX酶是抑制选择素配体生成的重要因子,研究表明FX酶可通过控制某些癌细胞和内皮细胞的相互作用,调控选择素受体的合成,从而影响癌细胞从内皮细胞的渗出和转移^[17]。此外,选择素表达增加能减慢白细胞的移动速度,从而激活上调白细胞整合素的信号,使中性粒细胞通过整合素 $\alpha 4\beta 1$ 和 $\alpha 4\beta 7$ 与内皮细胞上的VCAM-1和MAdCAM-1牢固相连,这可能影响淋巴细胞对肿瘤的浸润。

肿瘤的生长、转移与血栓形成关系密切,恶性肿瘤患者常表现出多种凝血和纤溶指标的异常,肿瘤不同时期高凝状态的变化可能对血栓形成起到了关键性作用,而凝血和纤溶系统功能紊乱又促进了肿瘤的生长、浸润及转移。动态持续监测肿瘤患者血栓形成情况,对血栓形成高危患者采取早期干预措施,对提高患者生成率、改善其生活质量有重要意义。近来对黏液癌中小血栓和微栓子特征的研究表明,P-选择素和L-选择素可能在血小板、癌细胞、白细胞及内皮细胞的相互作用中起了调控作用^[2,18]。将人结肠癌细胞静脉注射给P-选择素功能缺陷的小鼠,结果其癌细胞转移率降低,注射后12h内癌细胞周围血小板凝集现象显著减少,而静脉内注射黏蛋白被酶解的癌细胞,也有类似效果;而对照组中P-选择素阳性的小鼠癌细胞广泛转移,包括向肺部的远端转移且黏蛋白缺失的癌细胞转移率显著下降,类似于在P-选择素阴性小鼠实验中观察到的现象^[2]。提示此处血小板和癌细胞间的相互作用是通过P-选择素和黏蛋白共同实现的。

3.3 钙黏蛋白家族

研究表明,E-钙黏蛋白表达水平与肿瘤的生长、转移、分化程度及患者预后关系密切。在某些肿瘤类型中,E-钙黏蛋白表达普遍下降,这一表达水平的下降可能是由于相关基因的失活,但突变程度在不同类型肿瘤中有所不同,提示E-钙黏蛋白基因突变在某些类型肿瘤发生、发展中起着特殊作用。

肿瘤发生、发展过程中,启动基因过度甲基化与许多重要基因的失活密切相关。E-钙黏蛋白启动基因甲基化与钙黏蛋白表达水平下降相关^[19]。家族性遗传性胃癌患者通常伴有E-钙黏蛋白基因高度甲基化,且转移性灶甲基化水平高于原发灶^[20]。此外,甲基化程度还与肿瘤浸润深度、淋巴结侵犯程度和幽门螺旋杆菌感染情况有关^[21]。幽门螺旋杆菌感染可导致IL-1 β 的增加,IL-1 β 可能是通过产生N₂O,激活DNA甲基转移酶的方式引起相关基因甲基化,从而增加了E-钙黏蛋白基因甲基化的危险性以及发生

胃癌的风险^[22]。E-钙黏蛋白和连环蛋白交联的减少也可能是肿瘤发生、发展的重要原因之一。研究表明,E-钙黏蛋白和连环蛋白间交联性的改变能影响调控细胞生长、分化的细胞黏附信号的转导,降低了细胞黏附力,从而增加了肿瘤浸润、转移的风险^[23]。在对胃癌患者的预后分析中发现E-钙黏蛋白阳性的肿瘤患者较E-钙黏蛋白阴性者明显有更高的三年和五年生存率,且在其他一些E-钙黏蛋白表达下降的肿瘤中,也存在类似无瘤生存率下降的现象^[24]。

一些炎性介质和细胞因子可导致血清中出现可溶性E-钙黏蛋白。肿瘤患者可溶性E-钙黏蛋白量的增加是由于过度表达的蛋白酶溶解了组织中的E-钙黏蛋白。可溶性E-钙黏蛋白已显示出作为肿瘤预后标志的潜力^[25]。

3.4 免疫球蛋白超家族

ICAM是整合素 $\beta 2$ 组的配体,ICAM-1除参与各类细胞间黏附作用外,可表达于多种炎症细胞、肿瘤细胞表面。在对结肠癌的研究中发现,ICAM-1在正常肠黏膜中呈低水平表达,而结肠癌组织中ICAM-1高表达,且其表达程度与肿瘤恶性程度呈正相关^[26]。

在抗肿瘤免疫中,研究发现在皮肤角化棘皮瘤细胞表面ICAM-1阳性肿瘤细胞的百分率明显高于鳞状细胞癌,而前者被认为是鳞状细胞癌的自行退化形式^[27]。ICAM-1在上皮性角化棘皮瘤的广泛表达,能促使肿瘤细胞与周围浸润的效应细胞有效结合,而介导抗肿瘤免疫;相反ICAM-1表达缺失将可能使恶性肿瘤逃避免疫系统的攻击。因此认为ICAM-1可通过介导其配体LFA-1表达阳性的淋巴细胞与靶细胞结合,而发挥细胞毒作用以杀伤肿瘤细胞^[28]。

在肿瘤患者中发现不仅肿瘤细胞表面ICAM-1表达减少,许多起抗原递呈作用的细胞表面ICAM-1表达也减少。对早期乳腺癌患者的研究发现肿瘤组织中浸润的APC表面ICAM-1表达明显减少,肿瘤细胞和APC表面ICAM-1表达的改变均可影响APC的抗原递呈作用而使肿瘤逃避宿主免疫攻击^[29]。

ICAM-1除膜结合形式外,还存在可溶性形式(soluble ICAM-1, sICAM-1)。sICAM-1可能来源于肿瘤细胞表面ICAM-1的脱落。膜结合ICAM-1和sICAM-1与LFA-1的结合存在动态平衡。在肿瘤细胞中,sICAM-1可抑制膜结合ICAM-1与LFA-1的结合,同样影响ICAM-1与表达LFA-1的淋巴细胞结合^[30]。

VCAM-1是 $\alpha 5\beta 1$ 和 $\alpha 5\beta 7$ 识别的免疫球蛋白超家族分子。免疫组化方法检测不到正常血管内皮上VCAM-1的表达,而炎症时血管内皮上可有VCAM-1

表达。大多数肿瘤中VCAM-1表达明显减少或缺如,但在非角化未分化型鼻咽癌、Kaposi肉瘤和恶性间叶性肿瘤中表达增强,进一步研究发现这三种肿瘤组织中均有大量白细胞浸润且以淋巴细胞为主,提示VCAM-1对淋巴细胞的趋化作用在其中占主导地位^[31]。

免疫球蛋白超家族中的其他一些成员与肿瘤的生长、转移也有相关性。CD147可能参与肿瘤细胞与细胞外基质、肿瘤细胞与细胞间质间的黏附。某些抗CD147单克隆抗体可抑制雌激素依赖性乳腺癌细胞系MCF-7及MDA-435的同型聚集,并可抑制MCF-7细胞对IV型胶原等的黏附^[32]。

3.5 CD44

除了整合素家族、选择素家族、钙黏蛋白家族及免疫球蛋白超家族外,还有许多尚未归类的黏附分子,此处主要对其中的CD44在肿瘤生长、转移中的作用做简要介绍。现有的研究表明,在人正常结肠细胞未见CD44V6表达,人肿瘤细胞系中有CD44V外显子表达,在肺癌、结肠癌、食管癌、乳腺癌、膀胱癌、肝癌、宫颈癌、肾癌和非霍奇金淋巴瘤中均发现CD44V的表达,且CD44V基因的异常表达处于肿瘤发生早期阶段^[33]。结肠癌除与CD44V基因表达相关外,也与CD44H有关^[34]。

在对人某些转移瘤的研究中发现,CD44V基因表达在转移中也起到重要作用。有报道CD44V6与大肠癌肝转移密切相关,可能的机制是CD44V6通过促进肿瘤细胞与血管内皮细胞及细胞外基质的黏附,促进肿瘤的侵袭,此外还通过影响肿瘤细胞骨架蛋白的聚集和分布,影响其迁移和运动能力,而最终导致转移瘤形成^[35]。CD44V8-10的表达水平在并发肝转移或淋巴结转移的肿瘤中比无肝转移者有明显增高,且肝转移灶中CD44V8-10的表达水平比原发灶更高,提示CD44V8-10所编码的糖蛋白区域可能在人结直肠癌血道转移中起重要作用^[36]。

CD44还与肿瘤患者生存期密切相关,且有CD44表达越低生存期越长的趋势。CD44V6被认为是诊断结肠癌独立的预后指标,CD44V5或CD44V6高表的结肠癌患者生存期均较对照组缩短^[37]。

一些肿瘤患者血清中存在可溶性CD44(soluble CD44, sCD44)。在非霍奇金淋巴瘤,血清中高水平的sCD44可提示预后不良^[38]。在结肠癌患者,术前检测血清sCD44V6和CD44V6,结果显示两者均与淋巴结转移有关,且阴性者5年生存率高于阳性者^[39]。

CD44与肿瘤的关系越来越受到学者们的关注,但在蛋白质水平,CD44与肿瘤生物学行为的关系仍

有争议,甚至对同一肿瘤组织的研究,亦存在不同的结论。CD44 表达的异常出现于肿瘤发生早期,随疾病发展其异常表达更加显著,但晚期部分肿瘤 CD44 表达反而降低。随着研究的不断深入,CD44 有望在肿瘤的诊治及预后评估方面发挥更大作用。

4 小结和展望

肿瘤的发生和发展是一个多步骤、多因素参与的过程,黏附分子参与并影响了这个过程的多个环节,同时,肿瘤的生长、浸润及转移常伴有一些黏附分子表达的改变。在一些肿瘤细胞上发现有某些黏附分子的特征性表达,可为临床肿瘤诊断提供分子指标;而由黏附分子介导的细胞和细胞间及细胞和基质间的黏附作用在肿瘤生长、浸润和转移相关过程中可能起到了非常关键的作用;此外,黏附分子还通过多种机制参与肿瘤细胞免疫逃逸,而在一些类型的肿瘤细胞中却可促进淋巴细胞浸润肿瘤组织,参与杀伤肿瘤细胞。对黏附分子与肿瘤相互关系的深入研究将有助于加深我们对肿瘤发生和发展的认识,并可能为临床肿瘤早期诊断提供重要的分子指标,同时对临床肿瘤治疗具有指导性的意义。

参考文献(References)

- [1] Isacke CM *et al.* *Facts Book: The Adhesion Molecule*, 2nd ed., London: Academic Press, 2000
- [2] 赵亚鹏等. *细胞生物学杂志*, 2007, **29**: 22
- [3] Kobayashi H *et al.* *Curr Med Chem*, 2007, **14**: 377
- [4] Smith CW. *J Allergy Clin Immunol*, 2008, **121**: s375
- [5] Johnson JP. *Cancer Metastasis Rev*, 1999, **18**: 345
- [6] Georgioli A. *Exp Oncol*, 2006, **28**: 94
- [7] Marhaba R *et al.* *J Mol Histol*, 2004, **35**: 211
- [8] Golias C *et al.* *In Vivo*, 2007, **21**: 757
- [9] 周 同等. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 1995, **2**: 232
- [10] Levy L *et al.* *Mol Biol Cell*, 2000, **11**: 453
- [11] Christofori G. *EMBO J*, 2003, **22**: 2318
- [12] Trusolino L *et al.* *Cell*, 2001, **107**: 643
- [13] Mercurio AM *et al.* *Semin Cancer Biol*, 2001, **11**: 129
- [14] Khatib AM *et al.* *Am J Pathol*, 2005, **167**: 749
- [15] Biancone L *et al.* *J Exp Med*, 1996, **183**: 581
- [16] Khatib AM *et al.* *Cancer Res*, 2002, **62**: 5393
- [17] Noda K *et al.* *Cancer Res*, 2003, **63**: 6282
- [18] Borsig L *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**: 2193
- [19] Costello JF *et al.* *J Med Genet*, 2001, **38**: 285
- [20] Grady WM *et al.* *Nat Genet*, 2000, **26**: 16
- [21] Chan AO *et al.* *Am J Pathol*, 2003, **163**: 370
- [22] Hmadcha A *et al.* *J Exp Med*, 1999, **190**: 1595
- [23] Hülken J *et al.* *J Cell Biol*, 1994, **127**: 2061
- [24] Pedrazzani C *et al.* *Surgery*, 2007, **142**: 645
- [25] Griffiths TR *et al.* *Br J Cancer*, 1996, **74**: 579
- [26] Alexiou D *et al.* *Eur J Cancer*, 2001, **37**: 2392
- [27] Kanai Y *et al.* *Jpn J Cancer Res*, 1994, **85**: 1035
- [28] Shimoyama Y *et al.* *Cancer Res*, 1991, **51**: 2185
- [29] Bex G *et al.* *EMBO J*, 1995, **14**: 6107
- [30] Muta H *et al.* *Jpn J Cancer Res*, 1996, **87**: 843
- [31] Rucó LP *et al.* *J Pathol*, 1996, **180**: 266
- [32] Zhu K *et al.* *J Biol Chem*, 2003, **278**: 21869
- [33] Kim H *et al.* *Arch Biochem Biophys*, 1994, **310**: 504
- [34] Khourshed M *et al.* *Pathol Oncol Res*, 2002, **8**: 170
- [35] Bendardaf R *et al.* *Oncol Rep*, 2005, **13**: 831
- [36] Yamaguchi A *et al.* *Oncology*, 1998, **55**: 400
- [37] Zalewski B. *World J Gastroenterol*, 2004, **10**: 583
- [38] Ristamäki R *et al.* *Blood*, 1997, **90**: 4039
- [39] Yamane N *et al.* *Oncology*, 1999, **56**: 232

Cell Adhesion Molecules in Tumor Development and Progression

Ya Chen, Ting lv, Jing-Jing Hu, Yan-Jie Wu, Ya-Jin Qiu, Wei Zhou, Jing-Wei Xu, Yan-Yun Zhang*

(Shanghai Institute of Immunology, Institutes of Medical Science, Shanghai Jiao Tong University
School of Medicine, Shanghai 200025, China)

Abstract Cell adhesion molecules are some of cell surface molecules that mediate specifically adhesion between cell-cell and between cell-matrix. They play important roles in physiological and pathological procedures, such as maintaining tissue organization and directing the migration of leukocytes. Perturbances in cell adhesion molecule activity can disrupt normal cell-cell interactions and form abnormal interactions, which lead to tumorigenesis and metastasis. Therefore, further investigation of the role of cell adhesion molecules in tumors would provide a novel insight into the molecular mechanisms of tumor development and metastasis. It is also helpful for establishing new strategy to anti-tumors.

Key words cell adhesion molecule; tumorigenesis; metastasis