

KiSS-1 基因产物 Kisspeptins 对肿瘤转移的影响

张小翠 尹富民 张 伟*

(北京师范大学生命科学学院, 细胞增殖与调控生物学教育部重点实验室, 北京 100875)

摘要 *KiSS-1* 基因是从人黑色素瘤细胞中分离出的一种肿瘤转移抑制基因, 能够编码多种蛋白质。研究表明, *KiSS-1* 基因产物 kisspeptins 在肿瘤发生、转移、生殖系统功能的调节中发挥重要作用。*KiSS-1* 基因作为肿瘤转移抑制基因, 其表达受到极为精细的调控, 并通过 NF- κ B 介导的方式参与了对基质金属蛋白酶的转录调节, 并抑制趋化因子受体 CXCR4 介导的信号通路, 进而影响肿瘤细胞的转移能力。近年来, kisspeptins 的功能及作用机制备受关注, 它们可作为评价肿瘤恶性进程及预后的标志分子, 并有望成为肿瘤治疗的新靶点。

关键词 *KiSS-1*; 肿瘤转移; 基质金属蛋白酶

近年来, 恶性肿瘤的发病率呈迅速上升的趋势, 转移是恶性肿瘤的生物学特征之一, 因此如何有效的控制肿瘤转移已成为肿瘤研究的热点之一。*KiSS-1* 基因是由 Lee 等^[1]于 1996 年应用微细胞介导技术与消减杂交技术从人黑色素瘤细胞株中分离出的肿瘤转移抑制基因。目前的研究表明, *KiSS-1* 基因所编码的多肽是一类多功能的蛋白质, 它们通过调节基质金属蛋白酶 MMPs 的转录水平和活性及抑制趋化因子受体 CXCR4 介导的信号通路, 进而影响肿瘤转移能力。此外, *KiSS-1* 基因能够调节多种与细胞周期进程和细胞凋亡相关基因的表达, 且能增强垂体促性腺轴, 促性腺激素的分泌, 并且参与了雌性更年期的发生。

1 *KiSS-1* 基因结构及其产物

KiSS-1 基因定位于染色体 1q32, 全长 771 bp^[1,2], 包含 4 个外显子: 其中前 2 个外显子不翻译, 第 3 个外显子包括翻译起始点、非编码序列及可翻译序列, 第 4 个外显子含可翻译序列、翻译终止子、多腺苷酸化信号和非编码序列(图 1)。*KiSS-1* 基因编码的亲水性蛋白称为 kisspeptin (KP), 由 145 个氨基酸残基组成, 分子量为 15.4 kDa, 包括 2 个 PKC 磷酸化位点(位于第 54~56 位和第 61~63 位氨基酸), 一个 PKA 磷酸化位点(位于第 66~69 位氨基酸), 1 个酪氨酸激酶磷酸化位点(位于第 105~112 位氨基酸), 一个促分泌信号序列, 一个富含脯氨酸的结构区域, 以及大量与转录后修饰相关的区域^[3]。根据 kisspeptin 被酶解后氨基酸残基的长度, 分别称为 kisspeptin-54 (由于其抗肿瘤转移的特性也称为 metastin)、kisspeptin-14、kisspeptin-13、kisspeptin-10 (图 2)^[4]。

Kisspeptins 与受体结合的主要部分是其羧基末端第 45 位酪氨酸(Trp45)与第 54 位苯丙氨酸(Phe54)之间的酰胺化的肽段, kisspeptins 受体属 G 蛋白偶联受体家族成员, 曾被分别命名为 GPR54 或 hOT7T175 或 AXOR12^[5], 其基因定位于染色体 19p13.3, 在人体内大部分组织如中枢神经系统, 消化道以及内分泌器官中均有表达, 但在脑垂体和胎盘中表达最高^[4]。GPR54 可被多种信号激活, 在细胞增殖、肿瘤转移等过程中发挥重要的调节作用。

2 *KiSS-1* 基因的转录调控

2.1 6 号染色体对 *KiSS-1* 基因表达的调节作用

大量实验表明: 在正常组织中, 6 号染色体遗传物质参与了 *KiSS-1* 基因的表达调控, 在肿瘤组织中通过微细胞介导的染色体转移(MMCT)技术将染色体 6q 导入肿瘤细胞能够降低其转移能力^[6]。进一步的研究表明 6 号染色体上的 Sp1^[7]、CRSP3/DRIP130^[8]、AP-2 α ^[9]等均可调节 *KiSS-1* 基因的表达。

2.1.1 SP1、AP-2 α 与 *KiSS-1* 基因

AP-2 α 和 SP1 是 *KiSS-1* 基因转录的重要调节因子, Mitchell 等^[9]发现, 在高转移的乳腺癌细胞中, *KiSS-1* 基因的表达水平与转录因子 AP-2 α 和 SP1 的水平密切相关。AP-2 α 表达降低会造成 *KiSS-1* 基因表达下调, 并增强肿瘤细胞的转移能力, 但仅过表达 AP-2 α 不能提高

收稿日期: 2009-07-17 接受日期: 2010-01-05

国家自然科学基金(No.30300173)、国家高技术研究发展计划(863 计划)资助项目(No.2006AA02Z4A6)、北京市优秀人才培养资助(No.20071D0503100293)和细胞增殖与调控生物学教育部重点实验室开放课题项目资助

* 通讯作者。Tel: 010-58809699, E-mail: zhangwei@bnu.edu.cn

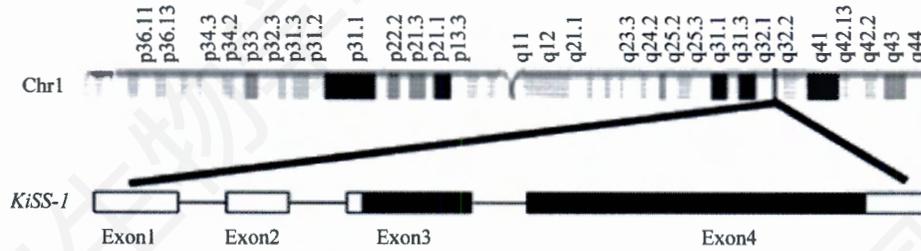


Fig.1 Graphic representation of exons contained of *KiSS-1* gene
The black region indicates the sequence that can be translated.

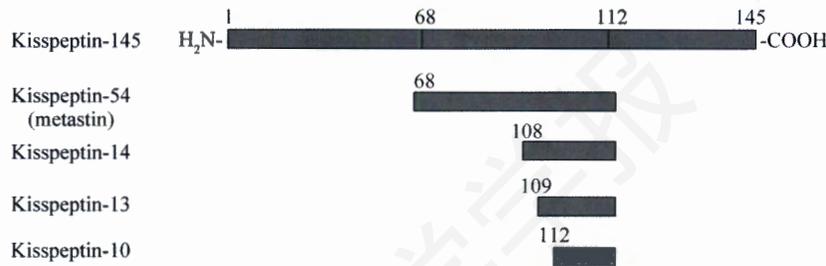


Fig.2 The structure of the kisspeptins [3]

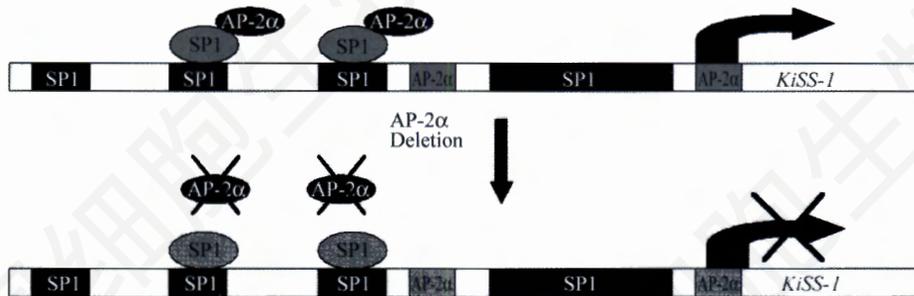


Fig.3 Proposed model for the regulatory mechanism of *KiSS-1* expression [9]

When AP-2 α is regularly expressed as it is in normal breast tissues, the N-terminal region of AP-2 α directly interacts with SP1 to transactivate the *KiSS-1* promoter and *KiSS-1* expression. However, loss or reduced expression of AP-2 α leads to the disruption of the AP-2 α /SP1 transcriptional complexes, and consequently, the loss or reduced expression of *KiSS-1* suppressor gene in metastatic cancer cells.

KiSS-1 基因启动子活性, 而共转染野生型的 AP-2 α 和 SP1 却能够显著增加 *KiSS-1* 基因的表达。AP-2 α 通过直接和 SP1 相互作用形成转录复合物排列在 *KiSS-1* 基因的两个 SP1 结合位点上, 活化其启动子的转录活性, 从而实现对其转录的调节(图 3)。

2.1.2 CRSP3/DRIP130 对 *KiSS-1* 基因的转录调控 在正常组织中, CRSP3/DRIP-130 是 *KiSS-1* 基因的关键调控因子。在恶性黑色素瘤细胞中, CRSP3/DRIP-130 的缺失能够引起 *KiSS-1* 基因启动子

活性下降, 同时增强其转移能力, 然而当 CRSP3/DRIP-130 与 SP1 共表达时, 不仅 *KiSS-1* 基因表达恢复到正常水平, 而且细胞侵袭和迁移的能力也受到抑制, 此现象与过表达 *KiSS-1* 基因引起的表型相同, 其机制与 CRSP3/DRIP-130 和 SP1 的复合体促进了 *KiSS-1* 基因的转录水平有关[8] (图 4)。

CRSP3/DRIP-130 除了直接作用于 *KiSS-1* 基因启动子, 还有研究表明, CRSP3 可通过上调 TXNIP/VDUP1 (vitamin D3 up-regulated protein 1) 的表达进

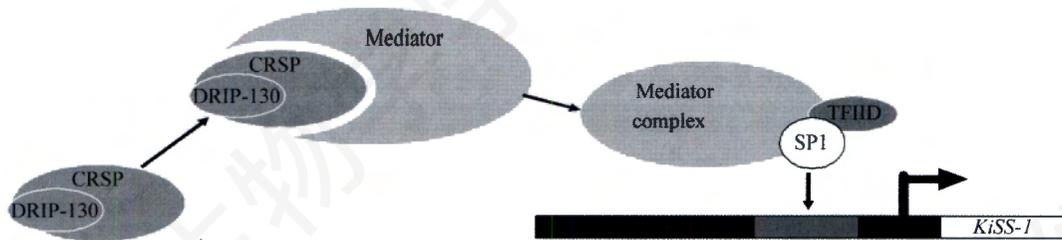


Fig.4 Schematic model of DRIP-130/SP1-mediated *KiSS-1* transcriptional regulation^[8]

In normal skin cells in which chromosome 6 is intact, DRIP-130 is expressed properly and interact with other protein subunits in the CRSP complex that helps form the larger mediator complex which regulates SP1-mediated transcriptional regulation of *KiSS-1* gene.

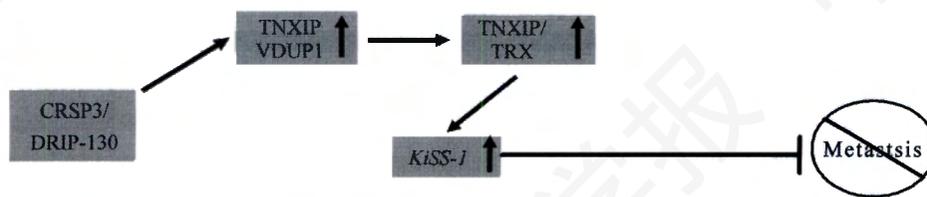


Fig.5 A proposed metastasis suppressor pathway of CRSP3/DRIP-130^[10]

CRSP3 can promote the expression of TXNIP. Thereby increase the ratio of TXNIP to TRX. TXNIP binding to TRX at its active site would antagonize TRX interactions with other proteins which, in turn, could affect multiple downstream effectors. Thus, increasing the intracellular ratio of TXNIP to TRX can lead to decreased TRX activity and activate *KiSS-1* expression.

一步促进 *KiSS-1* 基因的表达^[10]。TRX (interactor of thioredoxin) 是一种氧化还原信号调节蛋白, 它能通过调节 DNA 的合成以及转录因子的活性来控制肿瘤细胞的生长, TXNIP 作为 TRX 的结合蛋白, 能在维生素 D3、细胞内 Ca^{2+} 、氧化胁迫以及热休克等信号刺激下与 TRX 结合, 拮抗了 TRX 与其他蛋白质的相互作用。因此, CRSP3/DRIP-130 通过上调其下游基因 TXNIP 的表达, 加强了 TXNIP 与 TRX 的结合, 进而抑制了 TRX 与其他蛋白质的结合, 最终促进了 *KiSS-1* 基因的表达(图 5)。

3 *KiSS-1* 基因在肿瘤转移中的作用

3.1 *KiSS-1* 基因表达产物对肿瘤细胞转移的影响

已有的研究表明, *KiSS-1* 基因产物对人黑色素瘤、膀胱癌、胃癌、食管癌、甲状腺癌、上皮卵巢癌、子宫内膜癌、绒毛膜癌以及胰腺癌等多种肿瘤具有抑制作用, *KiSS-1* 基因的表达缺失与上述肿瘤恶性程度增高、转移能力增强、临床治疗效果差或预后差密切相关。例如: Goldberg 等^[10]发现 *KiSS-1* 基因的表达减少与黑色素瘤细胞转移能力的增强呈正相关, 且 Shirasaki 等^[11]发现在黑色素瘤的进展过程中

KiSS-1 基因的表达有下调的趋势; Dhar 等^[12]发现在胃癌细胞中, *KiSS-1* 基因的低表达与其转移能力增强和治疗后复发有关, 且 *KiSS-1* 基因的表达水平可作为胃癌病人存活时间的独立指标。对肾癌细胞 RCC 的研究指出, *metastin/GPR54* 能够抑制肿瘤细胞的迁移和侵袭能力, 表明此通路可能抑制肿瘤细胞 RCC 发生转移^[13]。临床胰腺癌研究也发现 *metastin/GPR54* 高表达的肿瘤患者的存活期明显长于 *metastin/GPR54* 低表达的患者^[14]。Ringel 等^[15]发现, *KiSS-1* 在正常甲状腺组织、良性肿瘤及转移能力弱的乳头状癌中高表达, 在高转移的甲状腺癌 ARO 细胞中低表达。

但是关于 *KiSS-1* 基因产物与肿瘤的相关性也存在一些相反报道。例如: Martin 等^[16]发现与正常组织相比, 乳腺癌组织中 *KiSS-1* 基因的表达明显增强, 且在肿瘤恶性进程中 *KiSS-1* 基因的表达有上升的趋势, MDA-MB-435 人乳腺癌细胞转染 *KiSS-1* 基因后细胞的侵袭能力明显增强; 另外, Ikeguchi 等^[17]发现 *KiSS-1* 基因与 *GPR54* 基因在所有晚期肝癌细胞 HCC 中高表达, 并且在肝癌细胞中 *KiSS-1* 基因不与抑制肿瘤转移相关而与肿瘤发展进程相关。随后, Schmid 等^[18]发现在 HCC 细胞中, *KiSS-1* 基因的高表达与其原位复发和高

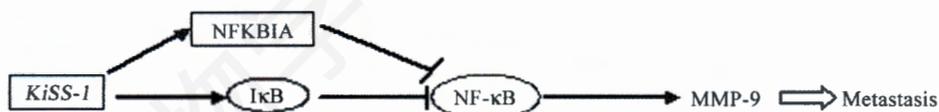


Fig.6 *KiSS-1* gene suppresses the expression of *MMP-9* via the *NF-κB* pathway^[20]

转移性及预后性差呈正相关。对于 *KiSS-1* 基因为何能在不同的恶性肿瘤细胞中发挥不同生物学效应的原因还不甚明了, 有研究提示这可能与 *KiSS-1* 的受体 GPR54 发生变异或者存在其他受体有关, 并且 Nash 等^[19]于 2007 年首次对 GPR54 受体对于 *KiSS-1* 基因抗肿瘤转移功能发挥的必要性提出质疑。

3.2 *KiSS-1* 基因表达产物抑制肿瘤细胞转移的作用途径

3.2.1 *KiSS-1* 基因表达产物通过 *NF-κB* 介导的方式参与了对 *MMP-9* 表达的调控

肿瘤细胞发生转移, 需要从原发灶逃逸, 同时分泌蛋白水解酶降解基质, 通过血液循环系统侵袭到适宜的部位驻留, 进而形成肉眼可见的肉瘤。在这一过程中, *MMPs* 家族发挥着重要作用, *KiSS-1* 基因通过 *NF-κB* 介导的方式在转录水平以及活性水平参与了对 *MMPs* 的负向调节^[20]。

HT1080 细胞在稳定转染 *KiSS-1* 基因后, *MMP-9* 的 mRNA 水平降低导致该蛋白质表达水平降低、活性减弱。用佛波酯(PMA)和 $\text{TNF}\alpha$ 各自激活细胞信号调节激酶 ERKs 和 JNKs 会上调 *MMP-9* 表达, 且 *KiSS-1* 基因表达不能够可逆的改变此上升趋势, 提示 *KiSS-1* 并非通过 MAPK 途径调节基质金属蛋白酶的表达。

研究发现, 在 HT1080 细胞中过表达 *KiSS-1* 基因能升高 IκB 的含量, 同时伴随有 p50/p65 核定位受阻以及 *NF-κB* 结合能力的降低^[20], 导致 *NF-κB* 与 *MMP-9* 基因启动子的结合减弱进而下调 *MMP-9* 的表达, 最终削弱其侵袭能力。还有研究指出, 在表达 GPR54 的 MDA-MB-435S 细胞中, kisspeptins 能够上调 NFKBIA, NFKBIA 通过对 *NF-κB* 抑制来调节 *NF-κB* 信号通路, 进而影响 *MMP-9* 基因的表达(图 6)。

3.2.2 *KiSS-1* 基因表达产物对 *MMPs* 功能的影响

Takino 等^[21]研究表明 metastin 能够与 pro-*MMP-2* 和 pro-*MMP-9* 形成复合物进而抑制肿瘤细胞的迁移能力。然而, 活化的 *MMP-2*、*MMP-9*、MT1-*MMP*、MT3-*MMP* 和 MT5-*MMP* 可以使 metastin 与 pro-*MMPs* 解聚。此外, 研究还发现: kisspeptin-10 与

受体结合后可以使细胞发生锚定连接并使肌动蛋白聚合, 但是 *MMPs* 的出现可以抵消此配体的活性。kisspeptins 与 *MMPs* 抑制剂共同作用可起到更好的抗转移功效, 例如在 HT1080 细胞中, 仅有 kisspeptin-10 或 *MMPs* 抑制剂 BB-94 单独存在时, 高表达的 *MMPs* 活性仅受到轻微的抑制, 但当两者共同作用于细胞时, 细胞的迁移和侵袭受到明显的影响^[21]。

除了能下调 *MMP-9* 的转录水平以及活性水平外, Kunihiko 等^[22]还发现在人肾癌细胞 RCC 中 *KiSS-1* 基因能下调 *MMP-2* 的表达进而抑制其转移和侵袭能力, 至于 *KiSS-1* 基因下调 *MMP-2* 表达的分子机制还有待研究。

3.2.3 *KiSS-1* 基因表达产物对 CXCR4 信号通路的抑制作用

研究表明, kisspeptin-10 可以抑制趋化因子受体 CXCR4 介导的信号通路, 进而抑制肿瘤的转移过程。CXCR4 是趋化因子 SDF-1/CXCL12 的受体, 属于 G 蛋白偶联受体 GPCR 家族成员, 在进化中是高度保守的, CXCR4 不仅在发育过程中发挥重要的调节作用, 还可参与调控体内正常细胞的迁移运动过程, 例如在斑马鱼中可以调节生殖细胞到性腺的归巢运动, 参与造血作用、血管生成和中枢神经系统的发育。近年来的研究显示, CXCR4 在多种肿瘤细胞中高表达, 与肿瘤细胞的迁移及转移能力密切相关^[23]。在小鼠模型中, 拮抗 CXCR4 的功能可以抑制乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的肺转移过程^[24]。

Serrati 等^[25]的研究表明, 乳腺癌细胞 8701-BC、MDA-MB-231 及 SKBR3 经趋化因子 SDF1 /CXCL12 作用后其侵袭能力明显增强, 趋化因子与其受体 CXCR4 识别后促进了细胞中 JNK 的磷酸化, 从而促进细胞中尿激酶型纤溶酶激活物(urokinase-type plasminogen activator, uPA)受体 uPAR 的过表达, 进而使得结合在细胞表面上的 uPA 明显增加(图 7)。

研究表明, kisspeptin-10 及其受体 GPR54 可以抑制 CXCR4 介导的信号通路, 其作用并不是通过抑制 CXCR4 的表达, CXCR4 与配体的结合, 或是 $\text{G}\alpha$ 亚单位的活化而是通过作用于 CXCR4 通路的下游事件

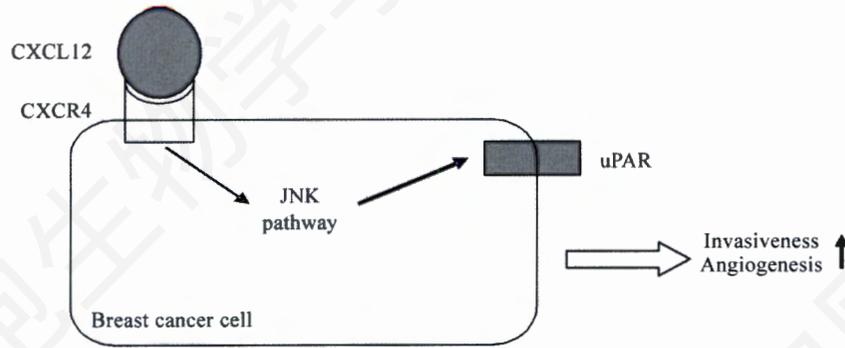


Fig.7 CXCL12 increases breast cancer cell invasiveness through the up-regulation of the uPAR^[25]

CXCL12 acts on CXCR4 and induces activation of the JNK pathway which in turn induces expression of uPAR. The up-regulation of this receptor was paralleled by uPA partitioning on the cell surface, which may account for the increased invasive properties of CXCL12-treated tumour cells.

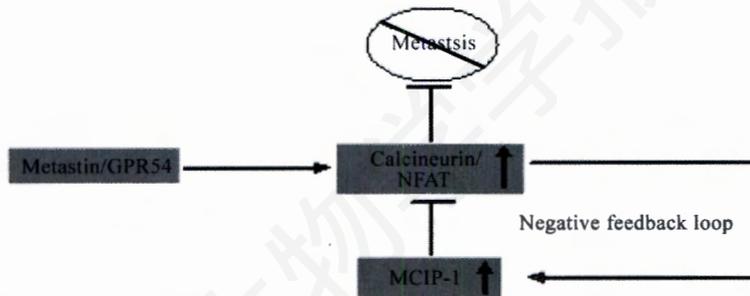


Fig.8 Schematic model of metastin/GPR54 in the process via MCIP-1 mediated by calcineurin/NFAT pathway^[27]

如抑制 Ca^{2+} 的释放及 Akt 的磷酸化来实现的。Kisspeptin-10 对 Akt 磷酸化的抑制作用与 PI3K 抑制剂相似^[26]。

此外, 研究还表明 metastin/GPR54 增加了 *DSCR1* (down syndrome critical region 1) 基因的 mRNA 水平和其表达产物 MCIP-1 的水平。MCIP-1 是钙调神经磷酸酶(calcineurin)的抑制剂, 它在原发甲状腺癌细胞中表达上升, 但在可转移的淋巴结肿瘤细胞中却检测不到。现已证明, metastin/GPR54 通路经由钙调神经磷酸酶/NFAT 信号通路激活 *DSCR1* 基因表达 MCIP-1, 而细胞内上升的 MCIP-1 可以通过负反馈调节机制抑制磷酸酶的活性而在抑制肿瘤细胞的转移中发挥作用^[27](图 8)。

除了具有抑制肿瘤细胞转移的功能外, 有研究表明 *KiSS-1* 基因还能抑制肿瘤细胞的增殖以及促进肿瘤细胞的凋亡。Becker 等^[28]用 kisspeptin-10 处理稳定转染 *GPR54* 基因的乳腺癌细胞系 MDA-MB-435S 后, 观察到 *KiSS-1*/GPR54 可以抑制细胞周期的进程并诱导

细胞凋亡, 其抗肿瘤作用机制可能与 kisspeptin-10 激活其受体 GPR54, 上调 p21^{WAF1/CIP1} 诱导细胞周期 G₂-M 阻滞和引起细胞凋亡有关。

4 展望

Kisspeptins 作为一种多功能蛋白质, 其功能的研究已经深入到各个层面, 包括抗肿瘤转移、细胞增殖、细胞凋亡及参与垂体性腺系统的发育等, 但尚有许多问题有待于进一步探索。首先 kisspeptins 家族成员是由同一基因编码的产物经过翻译后修饰产生的, 在不同组织细胞中 kisspeptins 各成员的水平是否存在不同, 其翻译后修饰的作用是什么? Kisspeptins 上存在的磷酸化位点是否与其翻译后修饰或功能有关? 在多种肿瘤细胞中 kisspeptins 低表达的分子机制是什么? 尽管在多种肿瘤细胞中 kisspeptins 可以抑制肿瘤的转移, 但在某些乳腺癌细胞中如 MDA-MB-435 细胞及肝癌细胞 HCC 中 kisspeptins 可能发挥着截然不同的作用, 尽管有研究提示, 这可能与雌激素

受体 ER 表达水平有关, 但还没有更深入的研究支持上述推测。Nash 等^[19]的研究显示除 GPR54 外, 还存在其他的 kisspeptins 受体, 但对此尚无任何研究进展。此外, kisspeptins 抑制肿瘤转移的分子机制也有待于进一步阐明。尽管如此, *KiSS-1* 基因作为一种肿瘤转移抑制基因, 在肿瘤细胞的侵袭和迁移过程中发挥着重要作用, 并有望成为一个新的肿瘤治疗的作用靶点, 为临床肿瘤转移的早期诊断、干预性治疗提供依据和线索。

参考文献(References)

- Lee JH, Miele ME, Hicks DJ, Phillips KK, Trent JM, Weissman BE, *et al.* Kiss-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88 (23): 1731-7.
- Makri A, Pissimissis N, Lembessis P, Polychronakos C, Koutsilieris M. The kisspeptin (KiSS-1)/GPR54 system in cancer biology. *Cancer Treat Rev* 2008; 34(8): 682-92.
- West A, Vojta PJ, Welch DR, Weissman BE. Chromosome localization and genomic structure of the KiSS-1 metastasis suppressor gene (KISS1). *Genomics* 1998; 54(1): 145-8.
- Muir AI, Chamberlain L, Elshourbagy NA, Michalovich D, Moore DJ, Calamari A, *et al.* AXOR12, a novel human G protein-coupled receptor, activated by the peptide Kiss-1. *J Biol Chem* 2001; 276(31): 28969-75.
- Ohtaki T, Shintani Y, Honda S, Matsumoto H, Hori A, Kanehashi K, *et al.* Metastasis suppressor gene Kiss-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature* 2001; 411(6837): 613-7.
- Lee JH, Welch DR. Identification of highly expressed genes in metastasis-suppressed chromosome 6/human malignant melanoma hybrid cells using subtractive hybridization and differential display. *Int J Cancer* 1997; 71(6): 1035-44.
- Miele ME, Jewett MD, Goldberg SF, Hyatt DL, Morelli C, Gualandi F, *et al.* A human melanoma metastasis-suppressor locus maps to 6q16.3-q23. *Int J Cancer* 2000; 86(4): 524-8.
- Mitchell DC, Stafford LJ, Li D, Bar-Eli M, Liu M. Transcriptional regulation of KiSS-1 gene expression in metastatic melanoma by specificity protein-1 and its coactivator DRIP-130. *Oncogene* 2007; 26(12): 1739-47.
- Mitchell DC, Abdelrahim M, Weng JS, Stafford LJ, Safe S, Bar-Eli M, *et al.* Regulation of KiSS-1 metastasis suppressor gene expression in breast cancer cells by direct interaction of transcription factors activator protein-2alpha and specificity protein-1. *J Biol Chem* 2006; 281(1): 51-8.
- Goldberg SF, Miele ME, Hatta N, Takata M, Paquette-Straub C, Freedman LP, *et al.* Melanoma metastasis suppression by chromosome6: evidence for a pathway regulated by CRSP3 and TXNIP. *Cancer Res* 2003; 63(2): 432-40.
- Shirasaki F, Takata M, Hatta N, Takehara K. Loss of expression of the metastasis suppressor gene KiSS1 during melanoma progression and its association with LOH of chromosome 6q16.3-q23. *Cancer Res* 2001; 61(20): 7422-25.
- Dhar DK, Naora H, Kubota H, Maruyama R, Yoshimura H, Tonomoto Y, *et al.* Downregulation of KiSS-1 expression is responsible for tumor invasion and worse prognosis in gastric carcinoma. *Int J Cancer* 2004; 111(6): 868-72.
- Shoji S, Tang XY, Umemura S, Itoh J, Takekoshi S, Shima M, *et al.* Metastin inhibits migration and invasion of renal cell carcinoma with overexpression of metastin receptor. *Eur Urol* 2009; 55(2): 441-51.
- Nagai K, Doi R, Katagiri F, Ito T, Kida A, Koizumi M, *et al.* Prognostic value of metastin expression in human pancreatic cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2009; 28(1): 9-12.
- Ringel MD, Hardy E, Bernet VJ, Burch HB, Schuppert F, Burman KD, *et al.* Metastin receptor is overexpressed in papillary thyroid cancer and activates MAP kinase in thyroid cancer cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(5): 2399-402.
- Martin TA, Watkins G, Jiang WG. KiSS-1 expression in human breast cancer. *Clin Exp Metastas* 2005; 22(6): 503-11.
- Ikeguchi M, Hirooka Y, Kaibara N. Quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction analysis clinical for KiSS-1 and orphan G-protein-coupled receptor (hOT7T175) gene expression in hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003; 129(9): 531-5.
- Schimid K, Wang X, Haitel A, Sieghart W, Peck-Radosavljevic M, Bodingbauer M, *et al.* KiSS-1 overexpression as an independent prognostic marker in hepatocellular carcinoma. *Virchows Archiv* 2007; 450(2): 143-9.
- Nash KT, Phadke PA, Navenot JM, Hurst DR, Accavitti-Loper MA, Sztul E, *et al.* Requirement of KiSS-1 secretion for multiple organ metastasis suppression and maintenance of tumor dormancy. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99(4): 309-21.
- Yan C, Wang H, Boyd DD. KiSS-1 Represses 92- κ Da 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 Biol Chem* 2001; 276(2): 1164-72.
- Takino T, Koshikawa N, Miyamori H, Tanaka M, Sasaki T, Okada Y, *et al.* Cleavage of metastasis suppressor gene product KiSS-1 protein/metastin by matrix metalloproteinases. *Oncogene* 2003; 22(30): 4617-26.
- Yoshioka K, Ohno Y, Horiguchi Y, Ozu C, Namiki K, Tachibana M. Effects of a KiSS-1 peptide, a metastasis suppressor gene, on the invasive ability of renal cell carcinoma cells through a modulation of a matrix metalloproteinase 2 expression. *Life Sci* 2008; 83(9-10): 332-8.
- Zlotnik A. New insights on the role of CXCR4 in cancer metastasis. *J Pathol* 2008; 215(3): 211-3.
- Muller A, Homey B, Soto H, Ge N, Catron D, Buchanan ME, *et al.* Involvement of chemokine receptors in breast cancer metastasis. *Nature* 2001; 410(6824): 50-6.
- Serrati S, Margheri F, Fibbi G, Di Cara G, Minafra L, Pucci-Minafra I, *et al.* Endothelial cells and normal breast epithelial cells enhance invasion of breast carcinoma cells by CXCR-4-dependent up-regulation of urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR, CD87) expression. *J Pathol* 2008; 214(5): 545-54.

- 26 Navenot JM, Wang Z, Chopin M, Fujii N, Peiper SC. Kisspeptin-10-induced signaling of GPR54 negatively regulates chemotactic responses mediated by CXCR4: a potential mechanism for the metastasis suppressor activity of kisspeptins. *Cancer Res* 2005; 65(22): 10450-6
- 27 Stathatos N, Bourdeau I, Espinosa AV, Saji M, Vasko VV, Burman KD, *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 Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(9): 5432-40.
- 28 Becker JAJ, Mirjolet JF, Bernard J, Burgeon E, Simons MJ, Vassart G, *et al.* Activation of GPR54 promotes cell cycle arrest and apoptosis of human tumor cells through a specific transcriptional program not shared by other Gq-coupled receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 326(3): 677-86.

The Effect of *KiSS-1* Gene on Tumor Metastasis

Xiao-Cui Zhang, Fu-Min Yin, Wei Zhang*

(Key Laboratory for the Cell Proliferation and Regulation Biology, Ministry of Education, Beijing Normal University, Beijing 100875, China)

Abstract *KiSS-1* gene, initially described as the melanoma metastasis suppressor gene, encodes a number of peptides. Recent data suggests that the products of *KiSS-1* play an important role in tumorigenesis and metastasis as well as in the regulation of the reproductive system. As a tumor metastasis suppressor gene, the expression of *KiSS-1* is precisely regulated. *KiSS-1* can regulate the transcription of the matrix metalloproteinase (MMPs) through the NF- κ B pathway and negatively regulates chemotactic responses mediated by CXCR4. In this scenario, it is important to decipher the function and mechanism of the *KiSS-1* gene. *KiSS-1* can act as a marker to evaluate the progression of cancer. It may be used as a novel molecular target in cancer therapy.

Key words *KiSS-1*; tumor metastasis; matrix metalloproteinase

Received: July 17, 2009 Accepted: January 5, 2010

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30300173), the National High Technology Research and Development Program of China (863 Program) (No.2006AA02Z4A6), the Beijing Talents Foundation (No.20071D0503100293), the Foundation of Key Laboratory for the Cell Proliferation and Regulation Biology, Ministry of Education

*Corresponding author. Tel: 86-10-58809699, E-mail: zhangwei@bnu.edu.cn