

整合素与 RhoA、蛋白激酶 A 在肿瘤迁移过程中的作用

李永金* 王忠诚 陈永昌

(江苏大学基础医学与医学技术学院, 镇江 212013)

摘要 整合素是一种重要的细胞表面分子, 因介导细胞与细胞外基质的粘附和黏着斑的形成等而在对肿瘤迁移的研究中备受关注。小 G 蛋白 RhoA、蛋白激酶 A 所介导的信号通路在肿瘤迁移过程中所起的作用也是近年来研究的热点。本文综述整合素与 RhoA、PKA 在肿瘤迁移过程中的作用以及相互影响。

关键词 整合素; RhoA; PKA; 肿瘤迁移

肿瘤是对人类生命威胁最大的疾病之一, 恶性肿瘤更是由于具有侵袭、转移的特性而难以治疗。因此, 对肿瘤转移机制的研究一直是肿瘤研究和治疗中的热点。肿瘤转移机制非常复杂, 涉及基因、信号转导、肿瘤细胞与周围组织的相互作用等多个层面。在影响肿瘤转移的众多因素中, 整合素由于具有黏附功能, 能够在肿瘤生长、增殖、迁移和侵袭等众多过程中发挥作用而受到广泛关注。近年来的研究发现: 整合素介导黏附的过程中可以与其它信号分子如 Src 家族、Rho 家族等之间发生大量串话^[1]。这也为整合素的研究提出了一个新的方向, 即明确整合素与其它重要信号分子间的相互作用对肿瘤的影响。在受整合素影响的众多信号通路中, 小 G 蛋白 RhoA、蛋白激酶 A (Protein kinase A, PKA) 介导的信号通路在肿瘤迁移过程中作用十分显著^[2], 同时 RhoA 介导的信号通路与 PKA 介导的信号通路间还存在拮抗效应。因此, 本文选取整合素与 RhoA、PKA 介导的信号通路, 介绍其在肿瘤迁移过程中的作用, 重点阐述其相互影响。

1 整合素与肿瘤迁移

1.1 整合素的结构与功能

整合素是一类重要的细胞膜表面糖蛋白受体家族分子, 由一个 α 亚基和一个 β 亚基通过非共价键构成异源二聚体。目前已经发现 18 种 α 亚基和 9 种 β 亚基, 这些亚基通过不同组合方式构成至少 25 种整合素^[3]。 α 亚基和 β 亚基都有较长的胞外区段和跨膜区段, 细胞内区段较短, α 亚基和 β 亚基在细胞表面形成非共价键。多数 α 亚基只能与一种 β 亚基结

合。 α 亚基的胞外区段含有能识别细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 的 RGD 序列 (Arg-Gly-Asp, 精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸), 介导整合素与 ECM 的黏附, β 亚基的胞内区段与细胞骨架相连, 最终构成一个 ECM-整合素-细胞骨架跨膜系统。这个跨膜系统既可以诱导细胞骨架重排, 又可以双向传导细胞内外信号, 从而广泛影响细胞的生长、增殖、侵袭、转移、凋亡等。整合素发挥其生物学功能需要与配体结合, 能够与整合素结合的配体有多种, 包括纤维连接蛋白、层粘连蛋白、胶原蛋白、玻璃粘连蛋白等。部分整合素只能与一种配体结合, 但多数整合素可与多种配体结合。

1.2 整合素与肿瘤迁移

肿瘤迁移由前缘突起、黏附至外基质、胞体移动、后缘回缩四个步骤构成^[4]。这些步骤以细胞骨架的改建、肌动蛋白的聚合和解聚为基础, 多种蛋白质及信号转导通路参与。目前已发现整合素在肿瘤转移的多个环节发挥作用, 包括介导细胞与细胞间的黏附、ECM 的降解、肿瘤血管的生成和肿瘤细胞的凋亡等途径。

黏着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 及其介导的下游信号分子在整合素介导的细胞迁移各个过程中发挥重要作用^[5]。 β_1 、 β_3 、 β_5 类整合素可以活化 FAK, FAK 活化后通过 ERK、MAPK、PI3K 等信号途径对肿瘤迁移产生影响^[6]。Sawhney 等^[7]发现整

收稿日期: 2010-03-15 接受日期: 2010-09-28

国家自然科学基金 (No.30340036, No.30470891) 和江苏大学高层次人才启动基金资助项目

* 通讯作者。Tel: 0511-88791201-409, E-mail: lyj3600@163.com

合素 β_1 、 $\alpha v\beta_3$ 、 $\alpha v\beta_5$ 与玻璃粘连蛋白结合后可活化 ERK5(FAK 的关键靶蛋白)促进肿瘤迁移, Pylayeva 等^[8]在研究乳腺癌的发生时发现 FAK 对由 Ras 以及 PI3K 介导的乳腺癌发生与转移过程中起关键作用。

整合素还可以与间质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinases, MMP)结合并上调其表达, 从而破坏 ECM, 促进肿瘤细胞转移^[9]。Han 等^[10]发现纤维连接蛋白(Fibronectin, FN)与整合素 $\alpha 5\beta 1$ 结合后也可以通过增加 AP-1/DNA 粘连、c-Fos 蛋白表达等上调 MMP-9 表达。Ahmed 等^[11]研究发现, $\alpha v\beta 6$ 整合素的高表达与 ERK1/ERK2 的活性增高及大分子质量的 uPA(HMW-uPA)、MMP-2 和 MMP-9 大量分泌有关, ERK1/2 的激活能提高 uPA、MMP-9 及 MMP-2 的分泌, 表明 $\alpha v\beta 6$ 整合素的高表达与 ERK1/2 的激活呈正相关, 最终可能是通过 ERK 信号途径调控肿瘤迁移。还有研究表明, 整合素 $\alpha 1\beta 1$ 、 $\alpha 2\beta 1$ 、 $\alpha v\beta 3$ 、 $\alpha 5\beta 1$ 等在肿瘤血管生成过程中参与抑制内皮细胞凋亡。Wang 等^[12]认为这可能是通过 FAK-PI3K-Akt-mTOR-4EBP1 以及 ERK 信号途径完成的。也有研究认为与凋亡有关的 caspase-8 可以促进由整合素介导的肿瘤迁移^[13]。

2 RhoA 与肿瘤细胞迁移

2.1 RhoA 的结构与功能

小 G 蛋白 RhoA 是 Ras 超家族的一员, 分子量约 21 kDa, 可以与 GTP、GDP 结合, 其中与 GTP 结合状态下有活性。细胞内的 RhoA 蛋白一般处于 GDP 结合的无活性状态, 受上游信号刺激后转化为与 GTP 结合的活性状态, 激活下游信号分子从而介导信号的传导。RhoA 的活化受三类蛋白的调控: (1)鸟嘌呤核苷酸转换因子(Guaninenucleotide exchange factors, GEFs), 它可促进由 GDP 结合型向 GTP 结合型的转变, 因而导致 RhoA 的活化; (2)GTP 酶活化蛋白(GTPase activating proteins, GAPs), 它可促进与 RhoA 结合的 GTP 发生水解, 从而降低 RhoA 的活性; (3)GDP 分离抑制物(GDP dissociation inhibitors, GDIs), 它可抑制 GEF 的功能, 减少 GDP 与 RhoA 的分离, 降低其活性^[14]。包括溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA)在内的促丝裂原(Mitogen)可以使 RhoA 活化^[14]。它们与 G-蛋白偶联的受体结合, 通过活化 G-蛋白的 $G\alpha_{12/13}$ 亚基, 导致 Rho-GEFs 的活化。Rho-GEFs 则促进 GDP 结合型 RhoA 向 GTP 结合型 RhoA 转化, 使其得以活化。

RhoA 是 Rho 家族的重要一员, 在细胞信号转导过程中起重要作用。它将信号从细胞表面的受体传送到细胞内的分子靶点, 参与了一系列的生物学进程, 包括: 细胞形态改变、迁移、基因转录和肿瘤浸润等。RhoA 主要的生物学效应是引起肌动蛋白细丝等细胞骨架蛋白重构, 增加细胞的收缩力, 促进粘着斑连接和应力纤维的装配。RhoA 能调节细胞的应激纤维(stress fiber)、局部附着复合物(Focal adhesion complexes, FACs)的形成^[15]。RhoA 对细胞的基因转录也有调控作用, 有研究资料表明, 它可以活化血清反应转录因子(Serum response transcription factor, SRF)来促进血清反应元件 SRE 依赖的基因转录。我们先前的实验也证实了 RhoA 介导的信号通路的激活物如 LPA、血清可以刺激 SRE 依赖的基因转录^[16]。另外, 结构活性的 RhoA 具有致癌潜能, 尽管 RhoA 本身的转化能力很弱, 它对 Ras-Raf 通路却有较强的协同作用, 是 Ras 引起的转化过程中的一个关键介导蛋白, 可以诱导细胞附着非依赖性生长(Anchorage-independent growth)的发生, 促进转移性表型(Metastasis phenotype)的形成。

2.2 RhoA 与肿瘤迁移

肿瘤的发生、发展, 正常细胞转化为癌细胞过程中出现的侵入性生长、细胞周期异常和基因表达异常等也与 RhoA 有一定联系。尽管在癌细胞中并没有找到 RhoA 的突变体, 但已发现在多种癌细胞中有 RhoA 的过度表达。它的活性受到抑制时, 癌细胞的侵入性生长和转移都受到抑制。因此, RhoA 很可能与癌细胞生长调控的丧失和侵入性生长特性的形成有关^[17]。

Rho 家族在肿瘤迁移的多个环节均发生作用, 其中 RhoA 主要因其能够引起细胞收缩而参与胞体回缩步骤。这一过程通过 RhoA 下游的信号分子 Rho 激酶(Rho associated kinase, ROCK)实现。ROCK 是目前研究得最清楚的 RhoA 下游效应分子, 它被 RhoA 激活后作用于肌球蛋白磷酸酶使其脱磷酸化, 导致胞浆内肌球蛋白轻链(Myosin light chain, MLC)磷酸化水平升高, 肌动-肌球蛋白交联增加, 从而促进肌动蛋白微丝骨架的聚合。由 RhoA-ROCK 途径引起的肿瘤细胞迁移可被 ROCK 的抑制剂 Y-27632 有效抑制^[18], Routhier 等^[19]研究发现 Y-27632 可以延长黑色素瘤细胞的存活, 减小黑色素瘤小鼠肿瘤的体积; RhoA-ROCK 途径作为抗肿瘤的一个新靶点开始应用于临床^[20]。此外, RhoA 也可以通过与整合素介导的信号

通路影响细胞迁移。

3 PKA与肿瘤细胞迁移

3.1 PKA 的结构与功能

蛋白激酶A是细胞内第二信使的直接靶酶,可以通过磷酸化或脱磷酸化控制信号转导途径中其他酶或蛋白质的活性,介导cAMP的信号转导。PKA是一种别构酶,由两个催化亚基C和两个调节亚基R所构成。每个调节亚基上有2个cAMP结合位点,催化亚基催化底物蛋白质某些特定丝/苏氨酸残基磷酸化。调节亚基与催化亚基结合时PKA处于抑制状态;cAMP与调节亚基结合后改变调节亚基构型,使其与催化亚基解聚,PKA成为激活态。根据调节亚基的不同,PKA可以分为RI型、RII型两种,RI型、RII型又可以根据组织特异性的不同分为无组织特异性的 α 型和有组织特异性的 β 型。研究表明RI促进细胞生长、繁殖,RII型则与抑制细胞生长和促进细胞分化成熟有关。两者的正负调节平衡了细胞的生理功能。除调节代谢外,PKA还参与cAMP介导的转录水平调控。当PKA的催化亚基进入细胞核后,可催化反式作用因子——cAMP效应元件结合蛋白(cAMP response element binding protein, CREB)中特定丝/苏氨酸残基磷酸化。磷酸化的CREB形成同源二聚体,与DNA上的cAMP应答元件(cAMP response element, CRE)结合,从而激活CRE调控的基因转录。另一方面,活化的PKA可以通过磷酸化Raf-1抑制其活化,封阻MAPK信号通路^[21]。

3.2 PKA 与肿瘤迁移

PKA是许多信号通路上的重要门控部件,其影响肿瘤迁移的机制可能经由多种信号通路,具体机制尚不清楚。PKA在细胞迁移中的过程可能为抑制也可能为促进,这与细胞的种类以及基质的不同有关^[22]。如PKA的活化可以抑制以玻璃粘连蛋白为基质的内皮细胞发生迁移^[23];而在生长因子引起的成纤维细胞迁移过程中,一定程度的PKA活化为细胞迁移所必需^[24]。

PKA对肿瘤迁移的影响可能通过对细胞内多种酶或蛋白的活性进行调节而实现。有研究认为PKA在整合素介导的人乳房癌、结肠癌侵袭过程中发挥门控作用^[25]。另有研究表明,活化PKA可以磷酸化PAK1并抑制PAK1活化Raf-1和MAPK/ERK激酶(MEK),从而抑制胞内细胞外信号调节激酶(Extracellular signal-regulated kinase, ERK)水平的上调^[26],表明

PKA可以通过ERK信号通路抑制肿瘤迁移。此外,PKA也可能是通过Rho家族影响ERK信号途径:ERK的持续表达则需要Rho家族蛋白的活化^[27],而PKA可以抑制RhoA等Rho家族蛋白的活化^[28]。

4 肿瘤迁移过程中整合素与RhoA、PKA的相互作用

除已分别叙述的整合素与RhoA、PKA在肿瘤迁移过程中的作用以外,三者肿瘤迁移过程中有着相互联系。许多由整合素诱导的信号转导过程,如MAPK介导的信号转导、细胞骨架的改变和细胞迁移等,都与RhoA的激活有关^[29,30]。可溶性FN与整合素 $\alpha 5 \beta 1$ 结合后可以诱导RhoA活化^[31];Vielkind等^[32]发现RhoA失能的人胸腺T细胞无法黏附至ECM,这可能表示RhoA在促进整合素活化过程中起到关键作用。这种作用可能是通过RhoA诱导细胞外基质蛋白Cyr61的表达实现的^[33]。整合素也可以通过Src依赖途径导致RhoA的活化^[34],但是RhoA的活化需要占用大量整合素^[35]。

PKA对RhoA的功能有抑制作用。例如,cAMP抑制RhoA引起的细胞骨架的改变、平滑肌的收缩、内皮细胞和肿瘤细胞的迁移^[36]。我们研究发现PKA可通过磷酸化RhoA抑制RhoA活性。A激酶锚定蛋白(A kinase-anchoring proteins, AKAPs)在这过程中起着十分重要的作用,PKA锚定破坏后,导致PKA对RhoA活性的抑制作用减弱^[16];在多种细胞,PKA对RhoA活化导致的应激纤维(stress fiber)和局部附着复合物(FACs)的形成也有抑制作用。使用能够升高细胞内cAMP的物质,可以使癌细胞的表型发生逆转,包括使细胞形态趋于正常,附着非依赖性生长和侵入性生长受到抑制等。cAMP的这种效应,很可能是通过PKA抑制RhoA的活性而实现的。

整合素相关的信号转导与蛋白激酶A也有关联,例如,阻断整合素与其配体的相互作用,可导致蛋白激酶A的激活;而当整合素 $\alpha 2 \beta 1$ 与配体结合时,PKA会抑制细胞内 $\alpha v \beta 3$ 、 $\alpha 5 \beta 1$ 与配体结合^[37];Lim等^[38]认为整合素 $\alpha 4 \beta 1$ 是RI型PKA的特定锚定蛋白,并表明PKA与整合素的相互作用导致PKA能够在细胞方向性迁移的早期定位于迁移的前沿并局部活化。PKA的抑制可以加强附着非依赖性生长因子的信号转导^[39]。PKA在抑制内皮细胞和肿瘤细胞在细胞外基质上迁移的同时,伴有对RhoA的抑制^[36]。因此,我们推测整合素配体可能是通过下调PKA的活性来

使 RhoA 活性增加, 进而实现对细胞生长和迁移的促进作用。整合素下调 PKA 活性的机制还不清楚, 可能是通过活化 Gi 而抑制腺苷酸环化酶或通过活化磷酸二酯酶来减少细胞内 cAMP 的浓度来实现的。

另外, 整合素与 PKA 在血管再生方面的相互作用是肿瘤迁移的一个研究热点。肿瘤血管不仅为肿瘤生长提供营养, 还为肿瘤细胞的转移提供通道。内皮细胞的黏附与迁移是血管再生中一个重要步骤, 整合素 $\alpha 1\beta 1$ 、 $\alpha 2\beta 1$ 、 $\alpha v\beta 3$ 、 $\alpha v\beta 5$ 、 $\alpha 5\beta 1$ 均影响血管生成。其中整合素 $\alpha v\beta 3$ 、 $\alpha 5\beta 1$ 所起的作用最为典型。 $\alpha v\beta 3$ 作用的机制为: $\alpha v\beta 3$ 与 ECM 的配体结合, 通过 MAPK 途径使内皮细胞出现增殖、分化和迁移形成血管; 如果 $\alpha v\beta 3$ 的功能被抑制, 不能结合配体, 则 p53 基因被激活, p21 表达上升, 诱导内皮细胞凋亡。Klein 等^[40]揭示 $\alpha 5\beta 1$ 的作用机制: 内皮细胞和纤维连接蛋白的黏附是通过 $\alpha 5\beta 1$ 整合素, 进一步通过 Ras、磷脂酰肌醇激酶-3、Rho 蛋白家族共同激活 NF- κ B 转录因子从而促进了血管生成。研究表明: PKA 可以抑制 $\alpha v\beta 3$ 的功能化^[41]。cAMP 诱导的 PKA 活化或催化表达 PKA 可以活化 casepase-8, 导致内皮细胞凋亡, 从而抑制体内血管再生^[42]。而整合素 $\alpha 5\beta 1$ 可以通过抑制 PKA 活化使内皮细胞免于凋亡^[43]。

5 小结与展望

人们对 PKA、RhoA 和整合素介导的信号转导通路的认识正不断深入, 以这些通路中有关活性成分为目标的抑制剂和激活剂也不断被发现, 有的已进入临床试验。在这种情况下, 进一步研究 PKA 对 RhoA 活性的作用, 弄清三者介导的信号通路在肿瘤迁移过程中发生的交联与串话的机制, 并分析其对癌细胞侵入性生长和转移的影响, 必将有助于人们对癌症发生、发展机制的研究探讨, 为更加科学地制定对有关癌症的治疗方案提供新思路。

参考文献(References)

- Huveneers S, Danen EH. Adhesion signaling-crosstalk between integrins Src and Rho. *J Cell Sci* 2009; 122(8): 1059-69.
- Cardone RA, Bagorda A, Bellizzi A, Busco G, Guerra L, Paradiso A, *et al.* Protein kinase A gating of a pseudopodial-located RhoA/ROCK/p38/NHE1 signal module regulates invasion in breast cancer cell lines. *Mol Biol Cell* 2005; 16(7): 3117-27.
- Humphries MJ. Integrin structure. *Biochem Soc Trans* 2000; 28(4): 311-40.
- Howe AK. Regulation of actin-based cell migration by cAMP/PKA. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1692(2-3): 159-74.
- Schwock J, Dhani N, Hedley DW. Targeting focal adhesion kinase signaling in tumor growth and metastasis. *Expert Opin Ther Targets* 2010; 14(1): 77-94.
- Slack-Davis JK, Parsons JT. Emerging views of integrin signaling: implications for prostate cancer. *J Cell Biochem* 2004; 91(1): 41-6.
- Sawhney RS, Liu W, Brattain MG. A novel role of ERK5 in integrin-mediated cell adhesion and motility in cancer cells via Fak signaling. *J Cell Physiol* 2009; 219(1): 152-61.
- Pylayeva Y, Gillen KM, Gerald W, Beggs HE, Reichardt LF, Giancotti FG. Ras- and PI3K-dependent breast tumorigenesis in mice and humans requires focal adhesion kinase signaling. *J Clin Invest* 2009; 119(2): 252-66.
- Kenny HA, Lengyel E. MMP-2 functions as an early response protein in ovarian cancer metastasis. *Cell Cycle* 2009; 8(5): 683-88.
- Han SW, Ritzenthaler JD, Sitaraman SV, Roman J. Fibronectin increases matrix metalloproteinase 9 expression through activation of c-Fos via extracellular-regulated kinase and phosphatidylinositol 3-kinase pathways in human lung carcinoma cells. *J Biol Chem* 2006; 281(40): 29614-24.
- Ahmed N, Pansino F, Baker M, Rice G, Quinn M. Association between alphavbeta6 integrin expression, elevated p42/44 kDa MAPK, and plasminogen-dependent matrix degradation in ovarian cancer. *J Cell Biochem* 2002; 84(4): 675-86.
- Wang J, Milner R. Fibronectin promotes brain capillary endothelial cell survival and proliferation through alpha5beta1 and alphavbeta3 integrins via MAP kinase signaling. *J Neurochem* 2006; 96(1): 148-59.
- Barbero S, Mielgo A, Torres V, Teitz T, Shields DJ, Mikolon D, *et al.* Caspase-8 association with the focal adhesion complex promotes tumor cell migration and metastasis. *Cancer Res* 2009; 69(9): 3755-63.
- Tao Y, Chen YC, Li YY, Yang SQ, Xu WR. Localization and translocation of RhoA protein in the human gastric cancer cell line SGC-7901. *World J Gastroenterol* 2008; 14(8): 1175-81.
- Price LS, Collard JG. Regulation of the cytoskeleton by Rho-family GTPases: implications for tumour cell invasion. *Semin Cancer Biol* 2001; 11(2): 167-173.
- Wang Y, Chen YC, Chen M, Xu WR. AKAPs competing peptide HT31 disrupts the inhibitory effect of PKA on RhoA activity. *Oncol Rep* 2006; 16(4): 755-61.
- Sahai E, Marshall CJ. RHO-GTPases and cancer. *Nature Rev Cancer* 2002; 2(2): 133-42.
- Zohrabian VM, Forzani B, Chau ZL, Murali R, Jhanwar-Uniyal M. Rho/ROCK and MAPK signaling pathways are involved in glioblastoma cell migration and proliferation. *Anticancer Res* 2009; 29(1): 119-23.
- Routhier A, Astuccio M, Lahey D, Monfredo N, Johnson A, Callahan W, *et al.* Pharmacological inhibition of Rho-kinase signaling with Y-27632 blocks melanoma tumor growth. *Oncol Rep* 2010; 23(3): 861-7.
- Lu Q, Longo FM, Zhou H, Massa SM, Chen YH. Signaling through Rho GTPase pathway as viable drug target. *Curr Med Chem* 2009; 16(11): 1355-65.
- Matsumoto H, Sakamoto A, Fujiwara M, Yano Y, Shishido-Hara Y, Fujioka Y, *et al.* Cyclic AMP-mediated growth suppression and MAPK phosphorylation in thyroid papillary carcinoma cells. *Molecular Medicine Reports* 2008; 1(2): 245-9.
- Lyle KS, Raaijmakers JH, Bruinsma W, Bos JL, de Rooij J. cAMP-induced Epac-Rap activation inhibits epithelial cell

- migration by modulating focal adhesion and leading edge dynamics. *Cell Signal* 2008; 20(6): 1104-16.
- 23 Kim S, Harris M, Varner JA. Regulation of integrin α 5 β 1-mediated endothelial cell migration and angiogenesis by integrin α 5 β 1 and protein kinase A. *J Biol Chem* 2000; 275(43): 33920-8.
 - 24 Edin ML, Howe AK, Juliano RL. Inhibition of PKA blocks fibroblast migration in response to growth factors. *Exp Cell Res* 2001; 270(2): 214-22.
 - 25 Cardone RA, Bagorda A, Bellizzi A, Busco G, Guerra L, Paradiso A, *et al.* Protein kinase A gating of a pseudopodial-located RhoA/ROCK/p38/NHE1 signal module regulates invasion in breast cancer cell lines. *Mol Biol Cell* 2005; 16(7): 3117-27.
 - 26 Ly DP, Corbett SA. The integrin α 5 β 1 regulates α 5 β 1-mediated extracellular signal-regulated kinase activation. *J Surg Res* 2005; 123(2): 200-5.
 - 27 Welsh CF, Roovers K, Villanueva J, Liu YQ, Schwartz MA, Assoian RK. Timing of cyclin D1 expression within G1 phase is controlled by Rho. *Nat Cell Biol* 2001; 3(11): 950-7.
 - 28 王 瑛, 陈永昌. RhoA 和蛋白激酶 A 对胃癌细胞迁移的影响. *江苏大学学报* 2005; 15(1): 1-5.
 - 29 Benoit YD, Lussier C, Ducharme PA, Sivret S, Schnapp LM, Basora N, *et al.* Integrin α 8 β 1 regulates adhesion, migration and proliferation of human intestinal crypt cells via a predominant RhoA/ROCK-dependent mechanism. *Biol Cell* 2009; 101(12): 695-708.
 - 30 Wu M, Wu ZF, Merajver SD. Rho proteins and cell-matrix interactions in cancer. *Cells Tissues Organs* 2007; 185(1-3): 100-3.
 - 31 李永金, 陈永昌, 王 瑛, 陶 燕, 许文荣. 可溶性纤维连接蛋白可活化 RhoA 并引起癌细胞骨架相关改变(英文). *细胞生物学杂志* 2007; 29(2): 262-6.
 - 32 Vielkind S, Gallagher-Gambarelli M, Gomez M, Hinton HJ, Cantrell DA. Integrin regulation by RhoA in thymocytes. *J Immunol* 2005; 175(1): 350-7.
 - 33 Walsh CT, Stupack D, Brown JH. G protein-coupled receptors go extracellular: RhoA integrates the integrins. *Mol Interv* 2008; 8(4): 165-73.
 - 34 Zhou H, Kramer RH. Integrin engagement differentially modulates epithelial cell motility by RhoA/ROCK and PAK1. *J Biol Chem* 2005; 280(11): 10624-35.
 - 35 Wang RX, Clark RAF, Mosher DF, Ren XD. Fibronectin's central cell-binding domain supports focal adhesion formation and Rho signal transduction. *J Biol Chem* 2005; 280(31): 28803-10.
 - 36 Chen YC, Wang Y, Yu H, Wang FW, Xu WR. The cross talk between protein kinase A- and RhoA-mediated signaling in cancer cells. *Exp Biol Med* 2005; 230(10): 731-41.
 - 37 Ginsberg MH, Partridge A, Shattil SJ. Integrin regulation. *Curr Opin Cell Biol* 2005; 17(5): 509-16.
 - 38 Lim CJ, Kain KH, Tkachenko E, Goldfinger LE, Gutierrez E, Allen MD, *et al.* Integrin-mediated protein kinase A activation at the leading edge of migrating cells. *Mol Biol Cell* 2008; 19(11): 4930-41.
 - 39 Howe AK, Juliano RL. Regulation of anchorage-dependent signal transduction by protein kinase A and p21-activated kinase. *Nature Cell Biol* 2000; 2(9): 593-600.
 - 40 Klein S, de Fougères AR, Blaikie P, Khan L, Pepe A, Green CD, *et al.* α 5 β 1 integrin activates an NF- κ B-dependent program of gene expression important for angiogenesis and inflammation. *Mol Cell Biol* 2002; 22(16): 5912-22.
 - 41 Orr AW, Ginsberg MH, Shattil SJ, Deckmyn H, Schwartz MA. Matrix-specific suppression of integrin activation in shear stress signaling. *Mol Biol Cell* 2006; 17(11): 4686-97.
 - 42 Ramjaun AR, Hodivala-Dilke K. The role of cell adhesion pathways in angiogenesis. *Int J Biochem Cell Biol* 2009; 41(3): 521-30.
 - 43 Kim S, Bakre M, Yin H, Varner JA. Inhibition of endothelial cell survival and angiogenesis by protein kinase A. *J Clin Invest* 2002; 110(7): 933-41.

Role of Integrin, RhoA and Protein Kinase A in Tumor Cell Migration

Yong-Jin Li*, Zhong-Cheng Wang, Yong-Chang Chen

(School of Medical Science and Laboratory Medicine, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China)

Abstract Integrin is a kind of important molecule setting on cell surface, which has been well noticed in the research of tumor cell migration because of its role on mediating cell binding to extracellular matrix and forming focal adhesion. Moreover, the relationship between the signal pathway mediated by RhoA and PKA in tumor cell migration becomes the hotspot in recent research. This review discusses the growing literature that supports such roles and interactions among them in tumor cell migration.

Key words integrin; RhoA; PKA; tumor cell migration

Received: March 15, 2010 Accepted: September 28, 2010

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30340036, No.30470891) and Startup Grant from Jiangsu University

*Corresponding author. Tel: 86-511-88791201-409, E-mail: lyj3600@163.com