

综 述

上皮膜蛋白 1 的研究进展

王妍亭, 韩 娟, 刘进衡综述, 颜 浩审校

【摘要】 上皮膜蛋白 1(EMP1)属跨膜蛋白家族亚组,分布于人体多种组织,在细胞的生长、增殖、分化、凋亡中具有重要的调节功能。并与肿瘤的发生、进展相关。EMP1 可望成为新的生物学标记,为肿瘤的筛查、判断病情严重程度以及指导治疗提供一条可行的途径。

【关键词】 上皮膜蛋白 1;外周髓鞘蛋白-22;肿瘤

【中图分类号】 R739 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2018)01-0050-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2018.01.011

0 引 言

上皮膜蛋白 1(epithelial membrane protein 1, EMP1)基因最早于 1995 年由瑞士学者 Taylor 等^[1]从胎鼠肠 cDNA 文库中克隆出并命名的。因其参与涉及细胞周期调控、肿瘤发生发展等多种细胞间信号传导通路,并在鳞状上皮分化过程中高度上调,故又称为肿瘤相关性膜蛋白(tumor-associated membrane protein, TMP)、进展相关性膜蛋白 PAP、鳞状上皮细胞分化标记物 CL-20 和 B4B^[2]。EMP1 属于以外周髓鞘蛋白-22(peripheral myelin protein-22, PMP-22)结构为代表的 PMP-22 家族,该家族包含 EMP1、EMP2、EMP3、PMP-22、晶状体纤维细胞蛋白、脑细胞膜蛋白、PERP 在内至少 7 例成员。这些成员基因结构相对保守,且具有相似的功能^[3]。有关 PMP-22 的结构及功能的研究最为透彻,它主要分布于周围神经鞘膜,对施万细胞的增殖和分化起重要的调节作用^[1]。编码该蛋白的基因发生突变后会导致一系列神经系统疾病,包括腓骨肌萎缩症、遗传性压力易感周围神经病、Dejerine-Sottas 综合征等^[1]。近年来,实验室以 PMP-22 为原型,克隆出其他家族成员。其中,EMP-1 逐渐受到重视。许多研究

发现,在不同的细胞周期,EMP-1 的表达不同,提示它可能类似于 PMP-22,在细胞的生长、增殖、分化、凋亡中起重要的调节功能,参与疾病的发生发展。现就有关 EMP1 的研究进展进行综述。

1 EMP1 的结构

EMP1 染色体定位于 12p12.3,其 mRNA 相对分子质量为 2760,编码约 160 个氨基酸组成的 4 跨膜糖蛋白,以及一个 N-豆蔻酰基化区,一个酪蛋白激酶 2 磷酸化区,一个 N-糖基化区^[4-5]。位于细胞膜内的 4 跨膜结构高度保守,在人、鼠、兔中该结构有 76% 的氨基酸序列一致^[4]。但是真正发挥作用的是 EMP1 跨膜结构外的功能区。豆蔻酰基化是不同肿瘤细胞膜靶向信号转导的关键,它的功能是通过 N-豆蔻酰基化区催化完成的^[6]。在结肠、胆囊、口腔及脑部的肿瘤中,都可以检测到 N-豆蔻酰基化^[6]。酪蛋白激酶 2 参与维持细胞的多项功能,在人类许多肿瘤中都发现,酪蛋白激酶 2 活性增高,提示酪蛋白激酶 2 磷酸化区可能与细胞的生长及抗凋亡相关^[5]。此外,EMP1 还有一个 N-糖基化区,通过其内的人自然杀伤细胞抗原-1 决定簇糖链,参与细胞黏附、细胞间、细胞和细胞外基质的相互作用^[7]。

2 EMP1 在不同组织中的表达

EMP1 可以在人体多种上皮组织中检测出,例如消化道管腔、皮肤、肺、脑^[5]。在鳞状上皮细胞分布的组织(食管、皮肤等)中,EMP1 检出较多^[7]。

基金项目:成都市科技惠民项目(2015-HM01-00099-SF)

作者单位:610017 成都,成都市第二人民医院呼吸内科(王妍亭、韩娟、颜 浩),肝胆外科(刘进衡)

通信作者:颜 浩, E-mail:27755174@qq.com

即使在同一器官,EMP1 的表达亦不同,比如在胃中,胃底表达较高,而胃体、幽门相对较低^[7]。推测这种 EMP1 的表达差异可能取决于细胞类型的不同或是细胞生长分化快慢的差异。如果 EMP1 的表达量发生改变,则往往提示一些病理状态,比如:息肉、肿瘤等。

3 EMP1 在细胞分化与生长中的作用

3.1 EMP1 与细胞分化 前文已经提到,即使在同一器官不同部位,EMP1 的表达水平也不同,深究其原因可能与同一器官不同部位细胞分化的水平及速度不同有关。Taylor 等^[1]发现,在胃腺体中,干细胞分化集中的峡/颈部 EMP1 检测浓聚,而越成熟的基底区,EMP1 表达越低。Marvin 等^[7]的研究也显示,在细胞未分化的基底区,EMP1 的表达极低,而在基底区以上,伴随着细胞分化,EMP1 表达增加。在多种正在分化的未成熟的细胞中,比如:胚胎干细胞,肝干细胞,免疫前 B 细胞和神经母细胞,EMP1 增高,但是在终分化后,EMP1 表达抑制^[8]。在体外培养的兔支气管上皮诱导鳞状上皮分化过程中,EMP1 的 mRNA 及蛋白表达增加^[7]。RNA 印记及原位杂交分析也发现,鳞状上皮组织中,EMP1 的 mRNA 表达最高^[7]。通过维甲酸或维甲酸类似物抑制鳞状上皮分化,能够抑制 EMP1 的表达^[7,9]。这些研究都提示,EMP1 在分化这一过程中表达升高,而在未分化或已分化成熟的细胞中低表达,其中在鳞状细胞的分化过程中,尤为明显。

3.2 EMP1 与细胞生长 关于 EMP1 在细胞生长中的调控机制知之甚少且存在着分歧,部分研究认为过表达的 EMP1 抑制细胞生长。Ruegg 等^[10]的研究显示 EMP1 的瞬时表达即可抑制 50% 的细胞生长,因此研究者利用 EMP1 这个特性,抑制了未成熟的 B 淋巴细胞向前 B 细胞转化,这也为将来治疗一些免疫系统或是血液系统疾病提供可能。Wang 等^[11]将 EMP1 转染至食管癌细胞 EC9706 后,发现 EMP1 能在细胞中恒定表达,并且抑制食管癌细胞的生长,使其肿瘤细胞停留在细胞周期 S 期,或是使 G1 期延长。cDNA 微阵分析显示,EMP1 可能在细胞生长的信号转导、细胞黏附环节中对细胞周期进行调节^[11]。即伴随着细胞生长分化,EMP1 表达上调,而高表达的 EMP1 反过来抑制细胞的生长分化,阻止了细胞的过度生长。但是另有研究却认为,

EMP1 基因为“经典”原癌基因 c-myc 的相关基因,发挥着促进细胞生长的作用^[12]。在生长活跃的胚胎干细胞中,EMP1 伴随着 c-myc 高度表达,待胚胎逐渐分化成熟后,EMP1 又伴随其表达下降^[10]。目前有关 EMP1 在细胞生长及凋亡中的作用机制尚不明确,但是值得肯定的是 EMP1 主要是通过调节细胞间以及细胞与细胞外基质间信号传导而发挥的作用。

4 EMP1 在肿瘤中的作用

4.1 EMP1 与肿瘤生长、分化及转移的关系 正如 EMP1 在细胞生长中的调控效应存在分歧一样,EMP1 在肿瘤生长中的表达也不尽相同。Sun 等^[13-16]发现,在乳腺癌、结肠癌、鼻咽癌、前列腺癌组织中,EMP1 蛋白表达均明显较相对应的正常组织低,低水平的 EMP1 不仅与较差的五年生存率相关,而且还与淋巴结转移、临床分期、组织学分期相关。国内外其他学者的研究,涉及卵巢浆液性肿瘤、胃癌、鼻咽癌、舌鳞状细胞癌等,也发现恶性肿瘤组织 EMP1 浓度较良性对照低^[17-20]。在体外实验中,观察转染 EMP1 的 CNE2 鼻咽癌细胞较未转染 EMP1 者,有较高的细胞凋亡率,且迁移能力及侵袭性都显著降低,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)^[15]。在 SW-480 结肠癌细胞、MCF-7 乳腺癌细胞中进行同样的实验,也得出相同的结果,认为低表达的 EMP1 与恶性生物学行为相关^[13-14]。这也进一步说明 EMP1 与细胞分化相关。由于肿瘤细胞的特征是去分化,因而细胞中 EMP1 较正常组织低,并且肿瘤细胞分化程度越低,恶性程度越高,EMP1 含量也越低。

但是也有一些研究结果有悖于这个理论,Lai 等^[21]研究显示,非小细胞肺癌中 EMP1 浓度较良性对照高,构建重组腺病毒过度表达 EMP-1 再感染 PC9 细胞移植于裸鼠,可以观察到移植瘤的生长。其机理为 EMP1 的升高激活 PI3K/AKT 通路导致非小细胞肺癌的发生和发展^[21]。张海涛等^[22]的研究显示在人脑胶质瘤中,EMP1 表达增高,且肿瘤分级较高组(WHO III—IV 级)的 EMP1 较低级别组(I—II 级)更高,差异具有统计学意义。它的理论基础是,EMP1 基因是 c-myc 相关基因,c-myc 在影响肿瘤形成过程中会导致 EMP1 的表达升高^[22]。可以看出,EMP1 在一些类型的肿瘤中表达增高,在另

一些类型的肿瘤中表达降低,这种差异可能与肿瘤本身起源组织的不同有关,也可能受肿瘤细胞内外环境差异的影响,甚至与实验误差有关,因此需要我们开展更多的实验去进一步了解 EMP1 在肿瘤中的表达。以期发现新的肿瘤预后指标,指导临床工作。

4.2 EMP1 与肿瘤信号通路 目前,有关 EMP1 介导的生物信号通路的研究非常少。最早是由 Jain 等^[23]研究推测 EMP1 表达可能涉及 EGFR 信号通路,与肺癌吉非替尼耐药相关。随后, Ramnarain 等^[24]也发现,突变后的 EGFR 导致包括 EMP1 在内的一系列下游信号的激活,使得发生突变者较野生型更容易发生胶质母细胞瘤。近年来, Durgan 等^[25]的研究认为 EMP1 作为支气管上皮细胞 Ras/MAPK 通路中重要的转录靶点,参与细胞间的紧密连接,在气管形态形成中发挥着重要的作用,它的缺失可能与肺部肿瘤相关。Lai 等^[21]认为 EMP1 是通过激活 PI3K/AKT 通路导致非小细胞肺癌的发生和发展。现有的结论更倾向于 EMP1 与 EGFR 信号通路相关,但也可能涉及多种其他通路,甚至不同类型的肿瘤,EMP1 相关的信号通路不同,因此导致了各种类型的肿瘤组织中,EMP1 的表达情况不同。

4.3 EMP1 与肿瘤耐药 在肿瘤的耐药方面, Jain 等^[23]首先发现,无论是在诱导吉非替尼耐药的小鼠中,还是在吉非替尼耐药的肺癌患者中,EMP1 的表达都与发生耐药相关,提示这个分子可能与 EGFR 信号通路相关,EMP1 可以作为肺癌患者吉非替尼耐药的生物学标记。胃肠道间质瘤发生伊马替尼耐药的机制也涉及 EGFR 通路中 EGFR 受体基因突变。Lai 等^[21]以 Jain 的研究结论为基础,研究耐伊马替尼的胃肠道间质瘤患者以及构建的耐药移植瘤小鼠,也发现耐药组 EMP1 水平明显高于对照组。Ariès 等^[26]也相继发现,对泼尼松龙耐药的白血病细胞 EMP1 的 mRNA 及蛋白表达水平增高。这些不同部位的肿瘤,发生耐药后 EMP1 呈一致性的表达增高,提示这些肿瘤的耐药机制可能涉及与 EMP1 相关的同一通路,因此 EMP1 有望作为肿瘤耐药的监测指标运用于临床。

5 展 望

随着基因组学,功能基因组学的飞速发展,精

准医学应运而生。精准医学不但引领临床医师从分子生物学本质思考疾病并实现准确诊断,同时也要求临床工作者运用患者的遗传信息去寻求最佳的治疗靶点从而实现精准治疗^[27]。因而大量已知序列但是功能未知的基因涌现出来。尽管上世纪 EMP1 已被多个实验室成功克隆,但是它在细胞生长、分化和凋亡中的作用,以及它与肿瘤的相关性尚存在疑点。它的家族成员代表 PMP-22 已证实和多种遗传性神经系统疾病相关,作为这个家族的其他成员,EMP1 的临床应用前景毋庸置疑,现有的研究提出,EMP1 可望作为肿瘤耐药的生物学标记使用,并且它在判断肿瘤的良恶性,评估肿瘤的预后中都有一定的参考意义。因而需要我们对 EMP1 进行更深入的实验与研究,以期今后能够应用及服务于临床。

【参考文献】

- [1] Taylor V, Welcher AA, Program AE, *et al.* Epithelial membrane protein-1, peripheral myelin protein 22, and lens membrane protein 20 define a novel gene family[J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(48):28824-28833.
- [2] 张海涛, 卢亦成. 上皮膜蛋白 1 基因及相关分子在脑胶质瘤中的研究进展[J]. *中华神经医学杂志*, 2010, 9(8): 859-861.
- [3] Ben-Porath I, Kozak CA, Benvenisty N. Chromosomal mapping of Tmp (Emp1), Xmp (Emp2), and Ymp (Emp3), genes encoding membrane proteins related to Pmp22 [J]. *Genomics*, 1998, 49(3):443-447.
- [4] Jetten AM, Suter U. The peripheral myelin protein 22 and epithelial membrane protein family[J]. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol*, 2000, 64:97-129.
- [5] Ahmad KA, Wang G, Unger G, *et al.* Protein kinase CK2--a key suppressor of apoptosis [J]. *Adv Enzyme Regul*, 2008, 48: 179-187.
- [6] Shrivastav A, Sharma AR, Bajaj G, *et al.* Elevated N-myristoyl-transferase activity and expression in oral squamous cell carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2007, 18(1):93-97.
- [7] Marvin KW, Fujimoto W, Jetten AM. Identification and characterization of a novel squamous cell-associated gene related to PMP22[J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(48):28910-28916.
- [8] Li ZY, Xiong SH, Hu M, *et al.* Epithelial membrane protein 1 inhibits human spinal chondrocyte differentiation [J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2011, 294(6):1015-1024.
- [9] Chen Y, Medvedev A, Ruzanov P, *et al.* cDNA cloning, genomic structure, and chromosome mapping of the human epithelial membrane protein CL-20 gene (EMP1), a member of the PMP22 family[J]. *Genomics*, 1997, 41(1):40-48.

- [10] Ruegg CL, Wu HY, Fagnoni FF, *et al.* B4B, a novel growth-arrest gene, is expressed by a subset of progenitor/pre-B lymphocytes negative for cytoplasmic mu-chain[J]. *J Immunol*, 1996, 157(1):72-80.
- [11] Wang HT, Kong JP, Ding F, *et al.* Analysis of gene expression profile induced by EMP-1 in esophageal cancer cells using cDNAMicroarray[J]. *World J Gastroenterol*, 2003, 9(3):392-398.
- [12] Ben-Porath I, Benvenisty N. Characterization of a tumor-associated gene, a member of a novel family of genes encoding membrane glycoproteins[J]. *Gene*, 1996, 183(1-2):69-75.
- [13] Sun GG, Wang YD, Lu YF, *et al.* EMP1, a member of a new family of antiproliferative genes in breast carcinoma[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(4):3347-3354.
- [14] Sun GG, Wang YD, Cui DW, *et al.* Epithelial membrane protein 1 negatively regulates cell growth and metastasis in colorectal carcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(14):4001-4010.
- [15] Sun GG, Lu YF, Fu ZZ, *et al.* EMP1 inhibits nasopharyngeal cancer cell growth and metastasis through induction apoptosis and angiogenesis[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(4):3185-3193.
- [16] Sun GG, Wang YD, Cui DW, *et al.* EMP1 regulates caspase-9 and VEGFC expression and suppresses prostate cancer cell proliferation and invasion[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(4):3455-3462.
- [17] Demirag GG, Kefeli M, Kemal Y, *et al.* Epithelial membrane protein 1 expression in ovarian serous tumors[J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(3):2140-2144.
- [18] 丁振, 崔巍, 韩磊, 等. SNAT1 和 EMP1 在胃癌组织和细胞株中的表达及临床意义[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2014, (9):809-813.
- [19] 孙国贵, 付占昭, 杨从容, 等. 鼻咽癌中 EMP1 蛋白的表达及其临床意义[J]. *癌变 畸变 突变*, 2014, 26(4):301-304.
- [20] 代晓华, 张军, 连小丽, 等. 上皮膜蛋白 1 真核表达载体的构建及其对人舌鳞状细胞癌细胞迁移和侵袭的影响[J]. *华西口腔医学杂志*, 2016, 34(4):398-403.
- [21] Lai S, Wang G, Cao X, *et al.* EMP-1 promotes tumorigenesis of NSCLC through PI3K/AKT pathway[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2012, 32(6):834-838.
- [22] 张海涛, 卢亦成, 何金. EMP1 基因在人脑胶质瘤中的表达及其临床意义[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2007, 14(5):466-470.
- [23] Jain A, Tindell CA, Laux I, *et al.* Epithelial membrane protein-1 is a biomarker of gefitinib resistance[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(33):11858-11863.
- [24] Ramnarain DB, Park S, Lee DY, *et al.* Differential gene expression analysis reveals generation of an autocrine loop by a mutant-epidermal growth factor receptor in glioma cells[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(2):867-874.
- [25] Durgan J, Tao G, Walters MS, *et al.* SOS1 and Ras regulate epithelial tight junction formation in the human airway through EMP1[J]. *EMBO Rep*, 2015, 16(1):87-96.
- [26] Ariès IM, Jerchel IS, van den Dungen RE, *et al.* EMP1, a novel poor prognostic factor in pediatric leukemia regulates prednisolone resistance, cell proliferation, migration and adhesion[J]. *Leukemia*, 2014, 28(9):1828-1837.
- [27] 程伟, 李幼生. 精准医学理念在临床实践中的运用进展[J]. *医学研究生学报*, 2016, 29(4):440-444.

(收稿日期:2017-08-17; 修回日期:2017-10-09)

(责任编辑:左琦)