

## . 综 述 .

## LRIG1在人脑胶质瘤中作用的研究进展

刘 伟 易 伟

【关键词】胶质瘤;多亮氨酸重复区免疫球蛋白样蛋白;表皮生长因子受体;分子靶向治疗

【文章编号】1009-153X(2016)12-0800-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41

目前,胶质瘤主要采用手术加术后放化疗、基因治疗、生物治疗、免疫治疗等综合措施,但肿瘤复发率高、预后差,高级别星形细胞瘤和胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)1年生存率仅为58%,2年生存率也仅为31%,中位生存期只有12~14个月<sup>[1]</sup>。随着胶质瘤发病机制的研究深入,多学科、多措施联合的分子靶向治疗成为胶质瘤的治疗新方向<sup>[2]</sup>。受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)信号传导系统调节细胞生长与分化,调控细胞周期,促进损伤修复。目前已证实RTK广泛参与胶质瘤的发生、进展、浸润或转移,其家族有20多个成员,包括表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)家族等<sup>[3]</sup>。EGFR信号通路的激活在胶质瘤的进展中起重要作用,还可调控胶质瘤细胞的放化疗敏感性<sup>[4-6]</sup>。多亮氨酸重复区免疫球蛋白样蛋白(leucine-rich repeats and immunoglobulin-like domains, LRIG)是近年发现的一类基因家族,共有3个成员,即LRIG1、LRIG2、LRIG3。LRIG1是一种内源性人类RTK抑制蛋白,在人类各种组织均有表达,在脑组织尤其是胶质细胞中表达较高<sup>[7]</sup>,可诱导人脑胶质瘤细胞的凋亡,并与其侵袭性相关。LRIG1在肿瘤细胞的增殖、侵袭、凋亡中具有重要作用<sup>[8]</sup>。本文就LRIG1在人脑胶质瘤中作用的研究进展进行综述。

## 1 LRIG1的由来及其对EGFR的作用

LRIG1的发现源于对EGFR的研究。1996年, Musacchio等<sup>[9]</sup>在果蝇中枢神经系统中发现EGFR的内源性抑制蛋白Kekkon-1。随后研究发现

Kekkon-1由EGF产生并与EGFR结合,促进EGFR的降解,从而形成EGFR信号的负反馈调节环<sup>[10,11]</sup>。2001年, Lammering等<sup>[6]</sup>发现小鼠Lig-1基因与Kekkon-1基因结构相似,并且与EGF密切相关,同时经过在人脑基因库中反复筛选及生物信息学比对分析,相继发现3个具有与果蝇Kekkon-1及小鼠Lig-1结构相似的基因,命名为LIG基因。同年, Nilsson等<sup>[7]</sup>发现并命名LRIG1基因,他们发现LRIG1在脑组织中表达水平最高,脾脏最低,两者相差240倍。2001年,LRIG1基因被人类基因组基因命名委员会正式命名。人类LRIG1位于染色体3p14.3位点。这一区域的缺失与多种肿瘤相关,LRIG1低表达程度随着肿瘤级别的增加而加大<sup>[12]</sup>。

研究发现,LRIG1下调或缺失可能是导致EGFR抑制信号消失和EGFR活化的原因,并最终导致肿瘤的增殖和存活<sup>[13]</sup>。2004年,叶飞等<sup>[14]</sup>研究表明LRIG1通过参与EGFR负反馈抑制胶质瘤生长,EGFR的表达过度促进胶质瘤的生长,而LRIG1通过抑制EGFR对这一作用起到了逆转效果。易伟等<sup>[15]</sup>发现LRIG1表达与PCNA表达呈显著负相关,而PCNA表达与细胞增殖活性相关;EGFR表达与肿瘤增殖及恶性程度呈正相关;由此推断LRIG1与EGFR呈负相关。胶质瘤细胞上调LRIG1表达可导致EGFR下调,促进胶质瘤细胞的生长抑制和凋亡,逆转其侵袭性,其机制可能是抑制下游丝裂原活化蛋白激酶和AKT信号通路<sup>[16]</sup>。

LRIG1促癌的机制为:LRIG1基因突变或被抑制可能导致其在肿瘤中呈现低表达或表达缺失,从而使其对EGFR抑制信号减弱或使EGFR活化,最终促进正常细胞转化为癌细胞。LRIG1参与负反馈机制可能为以下原因<sup>[12,17]</sup>:①LRIG1可使HER2异源二聚体减少,导致直接循环利用的受体减少或受体敏感度、活性下降;②LRIG1可能加速受体-配体复合物的降解;③Bax和bcl-2蛋白是凋亡的关节调节因

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2016.12.028

作者单位:442100 湖北,房县人民医院神经外科(刘 伟);430060,武汉大学人民医院神经外科(易 伟)

通讯作者:易 伟,E-mail:yiwtj@hotmail.com

子,二者处于一种平衡状态,LRIG1 可能打破这一平衡,从而使 Bax 表达增高或 bcl-2 表达降低导致细胞凋亡失去控制;④EGFR 可抑制细胞周期抑制因子 P27 蛋白的表达导致细胞生长加快,LRIG1 蛋白可能通过抑制 EGFR 的表达下调 P27 蛋白的表达,从而降低胶质瘤细胞的生长速率。

2 LRIG1 对人脑胶质瘤的作用

胶质瘤的增殖与 EGFR 的过表达密切相关,其侵袭性与基质金属蛋白激酶的分泌密切相关。研究表明,LRIG1 可抑制体外培养的原代胶质瘤细胞的生长<sup>[18]</sup>,其机制是通过抑制 EGFR 信号及其下游信号以抑制胶质瘤细胞增殖,尤其是原发性恶性胶质母细胞瘤的增殖<sup>[19]</sup>。Ye 等<sup>[16]</sup>发现 LRIG1 具有调节胶质瘤恶性程度的功能。随着胶质瘤级别的增高,LRIG1 表达逐渐下降,恢复 LRIG1 表达可抑制胶质瘤细胞增殖,并且 LRIG1 表达水平与患者预后相关<sup>[13]</sup>。还有研究表明,LRIG1 表达与 Bcl-2 表达呈负相关,可诱导人脑胶质瘤细胞凋亡;同时 LRIG1 表达上调可使胶质母细胞瘤细胞迁移和侵袭显著降低<sup>[20]</sup>。

Liu 等<sup>[21]</sup>研究发现,胶质瘤 LRIG1 表达与 Bcl-2 表达呈负相关,且 LRIG1 表达与 Bcl-2、Topo- II 及 GDNF 基因表达存在明显的剂量依存关系,稳定表达 LRIG1 的胶质瘤细胞系 U251 对替莫唑胺的敏感性增加。LRIG1 作为天然的 EGFR 配体能抑制 EGFR 入核,增强化疗药对肿瘤细胞 DNA 的损伤,同时因为 LRIG1 能增强细胞化疗敏感性、诱导细胞凋亡、抑制细胞增殖及降低肿瘤细胞的侵袭力<sup>[22]</sup>。因此通过上调 LRIG1 表达或使用 LRIG1 有望成为肿瘤治疗的新方法。

EGFR 信号通路可调节胶质瘤的放疗敏感性,EGFR 高表达降低放疗敏感性;而放疗影响 EGFR 表达。负性调控 c-Met 信号通路可增加胶质瘤细胞对  $\gamma$ -射线的敏感性<sup>[23]</sup>。高表达 LRIG1 可抑制 U251 细胞 Rad51 蛋白表达,抑制细胞 DNA 损伤的修复,诱导细胞凋亡。

3 可溶性 LRIG1 对人脑胶质瘤的作用

LRIG1 的胞外段称为可溶性 LRIG1 (soluble ectodomain of LRIG1, sLRIG1),由一个潜在信号肽、多亮氨酸重复区及免疫球蛋白样区组成。Goldoni 等<sup>[24]</sup>研究发现,体外合成的 LRIG1 胞外段能竞争性抑制 EGF 与其受体结合,进而抑制 EGFR 信号和其促生长活性。易伟等研究表明, sLRIG1 和胞内段

LRIG 都能单独地抑制 EGFR<sup>[25]</sup>。sLRIG1 还与胶质瘤细胞凋亡关系密切。sLRIG1 不仅抑制胶质瘤耐药细胞株 (U251/VP16) 及化疗增敏的作用,而且还能逆转其化疗耐药性。Maga 等<sup>[26]</sup>研究发现 sLRIG1 能识别 EGFR。目前,外源性 ErbB 受体靶向治疗药物已经问世并应用于临床,如吉非替尼,但外源性抑制剂毕竟是外来药物,不仅需要较高的局部浓度而且还要有很高的专属性,且这类药物还有未知的作用可能给机体带来损害。因此内源性 ErbB 受体抑制剂无异更具优势。最近, Johansson 等<sup>[27]</sup>报道 sLRIG1 是一个强有力的恶性胶质细胞瘤生长抑制剂,且在很大程度上并不依赖于 EGFR 的状态。

sLRIG1 具有和 LRIG1 类似的功能,也是一个 RTK 抑制因子。全长 LRIG1 结构较复杂,抗原性更强,要锚定在细胞膜才能发挥功能,且大分子蛋白因血脑屏障的作用不能在脑组织中达到有效浓度。相比之下,小分子 sLRIG1 的分子量更小,抗原性更弱,易于制备,可在细胞外起作用,无需亚细胞定位等特点,因此更易局部或靶向给药,有望成为治疗胶质瘤和其他肿瘤的新方法、新靶点。

随着分子生物学、分子免疫学、转基因技术、分子遗传学及干细胞技术等发展,肿瘤的发生、发展和预后将得到进一步揭示,尽管在体外实验表明 sLRIG1 对胶质瘤细胞有抑制及逆转其化疗耐药性的作用,然而 sLRIG1 与 EGFR 相互作用的分子生物学机制尚不清楚,制备工艺、安全性及生物活性尚需进一步探索,距离临床试验还有相当长的路要走。

【参考文献】

[1] Sthornsumetee S, Rich JN. New treatment strategies for malignant gliomas [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2006, 6 (7): 1087-1104.

[2] Sthornsumetee S, Reardon DA, Desjardins A, et al. Molecularly targeted therapy for malignant glioma [J]. Cancer, 2007, 110(1): 13-24.

[3] Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signalling [J]. Nature, 2001, 411(6835): 355-365.

[4] 唐剑英. 表皮生长因子受体家族信号转导与肿瘤治疗[J]. 国外医学·肿瘤学分册, 2002, 29(2): 95-97.

[5] 胡 兵, 魏于全. 表皮生长因子受体靶向肿瘤生物治疗 [J]. 癌症, 2004, 23(4): 471-475.

[6] Lammering G, Valerie K, Lin PS, et al. Radiosensitization of malignant glioma cells through overexpression of dominant-

- negative epidermal growth factor [J]. Clin Cancer Res, 2001, 7(3): 682-690.
- [7] Nilsson J, Vallbo C, Guo D, *et al.* Cloning, characterization, and expression of human LRIG1 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2001, 284(5):1155-1161.
- [8] Lindquist D, Nasman A, Tarjan M, *et al.* Expression of LRIG1 is associated with good prognosis and human papillomavirus status in oropharyngeal cancer [J]. Br J Cancer, 2014, 110(7): 1793-1800.
- [9] Musacchio M, Perrimon N. The Drosophila kekkon genes: novel members of both the leucine-rich repeat and immunoglobulin superfamilies expressed in the CNS [J]. Dev Bio, 1996, 178(1): 63-76.
- [10] Ghiglione C, Carraway KL 3rd, Amundadottir LT, *et al.* The transmembrane molecule kekkon-1 acts in a feedback loop to negatively regulate the activity of the drosophila EGF receptor during ontogenesis [J]. Cell, 1999, 96(6): 847-856.
- [11] Guo D, Holmund C, Henriksson R, *et al.* The LRIG gene family has three vertebrate paralogs widely expressed in human and mouse tissues and a homolog in Ascidacea [J]. Genomics, 2004, 84(1): 157-165.
- [12] Guo D, Nilsson J, Haapasalo H, *et al.* Perinuclear leucine-rich repeats and Immunoglobulin-like domain protein (LRIG1-3) as prognostic indicators in Astrocytic tumors [J]. Acta Neuropathol (Berl), 2006, 111: 238-246.
- [13] Thomasson M, Hedman H, Guo D, *et al.* LRIG1 and epidermal growth factor receptor in renal cell carcinoma: a quantitative RT-PCR and immunohistochemical analysis [J]. Br J Cancer, 2003, 89(7): 1285-1289.
- [14] 叶飞, 郭东升, 易伟, 等. 过度表达LRIG1基因逆转人胶质瘤侵袭性的机制[J]. 中华实验外科杂志, 2005, 22(2): 200-202.
- [15] 易伟, 叶飞, 郭东升, 等. LRIG1基因在人星形细胞瘤中的表达与意义[J]. 中国临床神经外科杂志, 2006, 11(1): 29-31.
- [16] Ye F, Gao Q, Xu T, *et al.* Upregulation of LRIG1 suppresses malignant glioma cell growth by attenuating EGFR activity [J]. J Neurooncol, 2009, 94(2): 183-194.
- [17] Sibilio M, Kroismayr R, Lichtenberger BM, *et al.* The epidermal growth factor receptor: from development to tumorigenesis [J]. Differentiation, 2007, 75(9): 770-100.
- [18] Yi W, Ye F, Duo D, *et al.* Expression and significance of LRIG1 gene in human astrocytomas [J]. Chinese-German J Clin Oncol, 2005, 4(4): 225-228.
- [19] Huang PH, Xu AM, White FM. Oncogenic EGFR signaling networks in glioma [J]. Sci Signal, 2009, 2(87): re6.
- [20] Mao F, Wang B, Xiao Q, *et al.* A role for Lrig1 in the regulation of malignant glioma aggressiveness [J]. Int J Oncol, 2013, 42: 1081-1087.
- [21] Liu BH, Chen QX, Tian DF, *et al.* Increased leucine-rich repeats and immunoglobulin-like domains 1 expression enhances chemosensitivity in glioma [J]. Neural Regener Res, 2011, 6(32): 2516-2520.
- [22] 丁建军, 郭振涛, 刘宝辉, 等. 多亮氨酸重复区免疫球蛋白样蛋白1与胶质瘤细胞株化疗敏感性之间的关系[J]. 中华实验外科杂志, 2012, 29(7): 1342-1344.
- [23] Lal B, Xiao S, Abounader R, *et al.* Targeting the c-Met pathway potentiates glioblastoma responses to  $\gamma$ -radiation [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(12): 4479-4486.
- [24] Goldoni S, Iozzo RA, Kay P, *et al.* A soluble ectodomain of LRIG1 inhibits cancer cell growth by attenuating basal and ligand-dependent EGFR activity [J]. Oncogene, 2007, 26: 368-381.
- [25] Yi W, Holmund C, Nilsson J, *et al.* Paracrine regulation of growth factor signaling by shed leucine-rich repeats and immunoglobulin-like domains 1 [J]. Exp Cell Res, 2010, 317(4): 504-512.
- [26] Maga G, Hubscher U. proliferation cell nuclear antigen (PCNA): a dancer with many partners [J]. J Cell Sci, 2003, 116(Pt 15): 3051-3060.
- [27] Johansson M, Oudin A, Tiemann K, *et al.* The soluble form of the tumor suppressor Lrig1 potently inhibits in vivo glioma growth irrespective of EGF receptor status [J]. Neuro Oncol, 2013, 15(9): 1200-1211.

(2015-09-29收稿, 2015-10-12修回)