

CYR61/CCN1 的信号传导病理学研究进展

李春雷 崔文[△]

(济南大学山东省医学科学院医学与生命科学学院基础医学研究所, 山东 济南 250062; 济宁医学院科研处, 山东 济宁 272067)

摘 要 CCN1 由 381 个氨基酸残基构成的 4 个独立结构模块, 富含 38 个保守半胱氨酸的基质信号蛋白, 近年来发现该信号蛋白在炎症反应、损伤修复、血管生成、肿瘤等多种病理生理过程中起重要作用, 在各种疾病中成为研究热点。本文就其生物学特性和在疾病中的信号转导进行了综述。

关键词 CYR61/CCN1; 信号传导

中图分类号: R363.1 **文献标志码**: A **文章编号**: 1000-9760(2012)04-143-03

CYR61/CCN1 是 1985 年由 Lau 等^[1]首先发现的由小鼠 BALB/C3T3 成纤维细胞经血小板源生长因子 PDGF 刺激时合成的一种富含半胱氨酸的分泌型蛋白质, 作为由 6 名成员组成的 CNN 家族(CCN1-6)早期发现、最具代表性的成员, 被命名为 CYR61(富含半胱氨酸蛋白 61)^[2], CYR61/CCN1 的生物合成由血清生长因子和细胞因子以及环境应激性因素如缺氧、UV 照射、机械牵拉诱导, 属于分泌型蛋白; 在不同的细胞表现的生物学特性不同, 涉及肌肉神经的损伤修复过程、微血管再生、细胞免疫应答、肿瘤细胞炎症反应和恶性生物学行为等生理病理过程^[3]。有关 CYR61/CCN1 的研究已经涉及多个生物学领域, 成为研究的热点。本文就其生物学特性和在疾病中的信号转导进行了综述。

1 CCN1 的生物学特性

CYR61/CCN1 基因位于染色体 1p22.3, 由 4 个内含子和 5 个外显子组成, CYR61/CCN1 基因的开放阅读框编码 381 个氨基酸, 其中 38 个为保守的半胱氨酸, 其相对分子质量为 42×10^3 kD。通过克隆人类和鼠的 CYR61 基因, 发现它与启动子 c-myc 有协同作用, 它的启动子序列识别插头蛋白分子 FOXO, 能够被其负调控。研究中发现, CYR61/CCN1 蛋白在成人和胚胎组织中广泛并高表达, 能受多种细胞生长因子如 FGF、PDGF、TGF- β 1 激活, 从而启动转录活性, 参与细胞周期 G0/ G1 期的转换, 它的下游即参与它所属 CNN 家族通过直接的蛋白绑定作用而对整合素、

骨形成蛋白、血管内皮生长因子、Wnt、和 Notch 的信号通路进行的调节^[3-4]。CYR61/CCN1 在心血管内皮细胞发育、损伤修复、促进分化、增殖、老化以及纤维化疾病和肿瘤中扮演了重要角色^[4]。陈政等对人类 8 种 CYR61/CCN1 基因的组织表达谱分析发现, 除脑组织不表达, 计算机预测的 CYR61/CCN1 基因存在 3 个潜在的变异剪接位点, 其中有 2.4kb 的转录本在肾脏和骨骼肌中高度表达, 在胎盘、心脏、肺脏中中度表达, 在胰腺、肝脏中低度表达; 此外, 在胰腺和胎盘组织、骨骼肌中分别存在 3.5kb、5.0kb 的转录本条带。CYR61/CCN1 的过表达和抑制会引起下游信号转导通路的级联反应, 研究 CYR61/CCN1 在疾病发生发展中的表达和信号转导, 对认识疾病的本质, 为疾病的治疗和基因靶向干预提供了依据。

1.1 CYR61 与细胞外基质生成和趋化黏附

生理情况下, CYR61 即存在并参与组织器官的生长发育; 在应激情况下, CYR61 可能是机体细胞生存的保护机制之一。Kivela R 等^[5]发现, CYR61 在人体中可以由高机械负荷诱导, 在肌细胞基质中与结缔组织生长因子和内皮生长因子同时在转录和翻译水平升高, 以适应肌肉缺氧的应激反应, 而其中 CYR61 的升高能够持续运动后 48h, 而结缔组织生长因子和内皮生长因子的升高则成一过性。此研究提示 CYR61 在高机械负荷诱导的应激反应信号通路中是一个重要的调节因子, 影响细胞基质的应激应答。在炎症反应中, 细菌感染上皮细胞可通过溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA)受体诱导产生 CYR61^[6], 能够促进炎症细胞的趋化和黏附, 增加 VEGF-A、VEGF-C 和 I 型胶原的表达; 并且, 在鼠巨噬细胞中发现, 它能够促炎

[△] [通信作者] 崔文, E-mail: cuiwenmd@sina.com

症因子分泌。新近的研究还发现,吸烟可以诱导上皮细胞 CYR61 的产生,并加速皮肤的衰老^[7]。Clines GA 等发现在肿瘤产生的内皮素-1 诱导的骨的新生中,CCN(CYR61,CTGF,NOV)家族成员与 IL-6、IL-11、结缔组织生长因子抑制 beta-A、血清糖皮质激素调节激酶的上调,同时激活核因子 kappaB(NF-kappaB)基质金属蛋白酶抑制剂 13(TIMP-13),在成骨细胞的增殖过程中起到促基质生成作用。Chuang JY 等在口腔上皮细胞研究中也相似的结论^[8]。在心衰和糖尿病心肌纤维化中,CCNK 能够影响结缔组织生长因子(CTGF)mRNA 水平和 BNP mRNA 水平,从而调节心房肌和心室肌的细胞外基质重构参与糖尿病心肌病心肌纤维化的形成。综上所述,CYR61 是应激应答和细胞外基质重塑的重要调节分子,CYR61 在细胞外基质重塑中的调节也成为血管生成和肿瘤迁移的重要机制。

1.2 CYR61 与血管生成和炎症

在缺氧、损伤等病理情况下,CYR61/CCN1 被应激因素所诱导,产生不同时程的应激应答反应。在外伤性脊髓损伤和血管脉管重新修复的过程中,CYR61/CCN1 能够促进血管重建和微血管重建^[9],诱导 DNA 的损伤应答,通过激活 p53、RAC1-NOX1 复合物来触发活性氧(ROS),从而使 ROS 依赖的 p16(INK4a)/pRb 通路活化,导致老化和抗纤维化基因的共表达,从而启动了内皮干细胞的生长和成纤维细胞的老化和损伤的修复过程^[10-11]。在长期视网膜血管氧化和糖基化应激过程中,CYR61/CCN1 能够加强视网膜血管的适应性重构,减少了缺血性的病理血管病变和氧化诱导的视网膜病变,而当给予氧化诱导的缺血性视网膜病变老鼠注入 CCN1 过表达的干细胞,通过 c-jun/AP-1 和 HIF-1alpha 通路增加了内皮细胞的增殖和分化^[12];此外,Hughes JM 等在体内糖尿病视网膜病变中还发现 CCN1 还可能通过调节 AGE 来影响疾病的发展^[13],提示 CCN1 可能成为治疗各种缺血性视网膜病的靶点。在炎症方面,体外实验发现,CYR61/CCN1 能够被 TNF-alpha、IL-1beta、TGF-beta 等炎症因子诱导,同时也可以有小分子化合物如前列腺素、NO、组胺、五羟色胺诱导产生并与受体结合,增加炎症细胞的黏附和趋化,起到对上述因子生物学效应的共调节作用^[14],而这种作用也涉及炎症性肾病和阿尔茨海默病。CYR61/CCN1 在血管生成和炎症反应中的作用是

多种疾病的病理生理基础。

2 CYR61/CCN1 与肿瘤

目前,对于 CYR61/CCN1 在肿瘤中的研究日益增多,人们逐渐认识到它在各种癌变组织中的信号通路和与疾病进展的规律。CYR61/CCN1 即启动了肿瘤细胞的增殖和迁移,也同时启动了凋亡过程。首先,CYR61/CCN1 有致癌作用。研究表明,CYR61/CCN1 能促进细胞外基质重构和细胞因子之间的相互作用,在肿瘤的发生、发展、转移中起到重要作用。CCN1 的 mRNA 和蛋白已被证明在表达间充质干细胞分子标记物的胰腺癌变组织中表达。Tsai 等发现,CYR61/CCN1 能与整合素家族作用,增加肿瘤分子的趋化和增殖,增强细胞的抗药性;而当 CCN1 siRNA 干预 Panc-1-SP 细胞会逆转肿瘤干细胞的癌变过程,从而证明通过诱导 EMT 和 stemness 而与胰腺病变程度相关,是胰腺癌治疗的靶点^[15-16]。CYR61 在胃癌、食管癌、子宫内膜癌、子宫平滑肌瘤、前列腺癌中、非小细胞肺癌中低表达,起到抑制细胞增殖,并可以在体内和体外调节基质细胞 Fas 依赖的凋亡^[17]。在人鳞状细胞癌免疫组化发现,CYR61/CCN1 高表达与肿瘤大小正相关,多元分析发现 CYR61/CCN1 与死亡率正相关。加强 CYR61/CCN1 表达刺激了 Ca9-22 细胞在外的生长和迁移,并且增强了 SCID 的移植异种物的生长^[18]。而肺癌病人的生存率也与 CYR61/CCN1 表达相关,CYR61/CCN1 也是乳腺癌上皮细胞分化的调节因子^[19]。在泌尿生殖系统肿瘤中,有关 CYR61/CCN1 的研究尚少,在有关卵巢癌的研究发现,CYR61/CCN1 既可以通过诱导 P53,激活 Bcl-xL、Mcl-1 和 Bcl-2,同时上调 NF-kappaB 和 Bcl-2,促进细胞的凋亡;同时又可以调节细胞外基质重塑而诱导癌细胞的增殖和迁移^[20]。基于该蛋白对各种上皮细胞的调节作用,CYR61/CCN1 也可能在宫颈癌和膀胱癌中也有预测价值,并可能成为干预和治疗的新靶点。综上所述,CYR61/CCN1 在体内的作用是它广泛参与一个由细胞周期、炎症、纤维化、肿瘤发生等通路组成的网络,并在生理发育和病理应激的情况下扮演重要角色。

3 CYR61/CCN1 与动脉粥样硬化

动脉粥样硬化的形成机制包括炎症反应、细胞凋亡、泡沫细胞及脂核形成、平滑肌增殖迁移、损伤

修复、纤维帽破裂、血栓形成以及再狭窄和血管新生等一系列复杂过程。CYR61/CCN1 参与其中。国内研究发现,在 APOE 敲除鼠动脉粥样硬化中血管紧张 II 能提高血管平滑肌细胞 CYR61/CCN1 的转录水平的表达,而这种表达通过 AT1 信号途径,高表达的 CYR61/CCN1 促进其与整合素的结合,激活血小板和血栓形成过程,从而参与急性冠脉综合征的发生发展。

4 结语

近年来,人们越来越关注 CYR61/CCN1 的研究,领域涉及心血管、消化、神经、肿瘤等多方面,在肿瘤方面的研究逐渐成为研究的热点。CYR61/CCN1 在应激中作用如细胞外基质重塑、血管生成和炎症反应应答是应激的保护机制之一,CYR61/CCN1 对肿瘤细胞的分化、迁移的促进作用又受多种复杂细胞转导信号通路的诱导。所以,研究 CYR61/CCN1 的信号转导机制是认识其生物学特性的关键,可能成为多种疾病药物治疗的新的靶点。同时 CYR61/CCN1 的基因靶向干预可能为基因工程治疗纤维化、损伤修复和肿瘤治疗提供新思路。

参考文献:

- [1] Katsube K, Sakamoto K, Tamamura Y, et al. Role of CCN, a vertebrate specific gene family, in development [J]. *Dev Growth Differ*, 2009, 51(1): 55-67.
- [2] Perbal B. Alternative splicing of CCN mRNAs...it has been upon us[J]. *J Cell Commun Signal*, 2009, 3(2): 153-157.
- [3] Chen CC, Lau LF. Functions and mechanisms of action of CCN matricellular proteins [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2009, 41(4): 771-783.
- [4] Dhar A, Ray A. The CCN family proteins in carcinogenesis [J]. *Exp Oncol*, 2010, 32(1): 2-9.
- [5] Kivela R, Kyrolainen H, Selanne H, et al. A single bout of exercise with high mechanical loading induces the expression of CYR61/CCN1 and CTGF/CCN2 in human skeletal muscle [J]. *J Appl Physiol*, 2007, 103(4): 1395-1401.
- [6] Wiedmaier N, Muller S, Koberle M, et al. Bacteria induce CTGF and CYR61 expression in epithelial cells in alyosphosphatidic acid receptor-dependent manner[J]. *Int J Med Microbiol*, 2008, 298(3-4): 231-243.
- [7] Kim JN, Kim HJ, Jeong SH, et al. Cigarette smoke-induced early growth response-1 regulates the expression of the cysteine-rich 61 in human skin dermal fibroblasts[J]. *Exp Dermatol*, 2011, 20(12): 992-997.

- [8] Chuang JY, Yu NY, Chiang IP, et al. CYR61 increases matrix metalloproteinase-3 expression and cell motility in human oral squamous cell carcinoma cells[J]. *J Cell Biochem*, 2012, 10: 17.
- [9] Ritz MF, Graumann U, Gutierrez B, et al. Traumatic spinal cord injury alters angiogenic factors and TGF-beta1 that may affect vascular recovery[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2010, 7(4): 301-310.
- [10] Yu Y, Gao Y, Qin J, et al. CCN1 promotes the differentiation of endothelial progenitor cells and reendothelialization in the early phase after vascular injury[J]. *Basic Res Cardiol*, 2010, 105(6): 713-724.
- [11] Jun JI, Lau LF. The matricellular protein CCN1 induces fibroblast senescence and restricts fibrosis in cutaneous wound healing[J]. *Nat Cell Biol*, 2010, 12(7): 676-685.
- [12] Hasan A, Pokeza N, Shaw L, et al. The matricellular protein cysteine-rich protein 61 (CCN1/CYR61) enhances physiological adaptation of retinal vessels and reduces pathological neovascularization associated with ischemic retinopathy[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(11): 9542-9554.
- [13] Hughes JM, Kuiper EJ, Klaassen I, et al. Advanced glycation end products cause increased CCN family and extracellular matrix gene expression in the diabetic rodent retina [J]. *Diabetologia*, 2007, 50(5): 1089-1098.
- [14] Kular L, Pakradouni J, Kitabgi P, et al. The CCN family: a new class of inflammation modulators[J]. *Biochimie*, 2011, 93(3): 377-388.
- [15] Leask A. CCN1: a novel target for pancreatic cancer[J]. *J Cell Commun Signal*, 2011, 5(2): 123-124.
- [16] Haque I, Mehta S, Majumder M, et al. CYR61/CCN1 signaling is critical for epithelial-mesenchymal transition and stemness and promotes pancreatic carcinogenesis[J]. *Mol Cancer*, 2011, 10: 8.
- [17] Juric V, Chen CC, Lau LF. Fas-mediated apoptosis is regulated by the extracellular matrix protein CCN1 (CYR61) in vitro and in vivo [J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(12): 3266-3279.
- [18] Kok SH, Chang HH, Tsai JY, et al. Expression of CYR61 (CCN1) in human oral squamous cell carcinoma: An independent marker for poor prognosis[J]. *Head Neck*, 2010, 32(12): 1665-1673.
- [19] Chen PP, Li WJ, Wang Y, et al. Expression of CYR61, CTGF, and WISP-1 correlates with clinical features of lung cancer[J]. *Plos One*, 2007, 2(6): e534.
- [20] Lee KB, Byun HJ, Park SH, et al. CYR61 controls p53 and NF-kappaB expression through PI3K/Akt/mTOR pathways in carboplatin-induced ovarian cancer cells[J]. *Cancer Lett*, 2012, 315(1): 86-95.

(收稿日期 2012-03-25)