

皮质肌动蛋白在肿瘤发生发展中的作用及其机制

李亚磊, 赵恩宏*

承德医学院附属医院外三科 河北承德

【摘要】皮质肌动蛋白(Cortactin)通过结合 Arp2/3 复合体及丝状肌动蛋白(F-actin)调控细胞骨架动态,参与细胞迁移、侵袭和伪足形成。其在结肠直肠癌、膀胱癌和胰腺癌等中过表达的 cortactin 通过多种机制促进肿瘤发生发展:1)磷酸化修饰调节肌动蛋白重组;2)与 Arp2/3 复合体协同形成侵袭伪足;3)干扰钙黏蛋白介导的细胞黏附;4)诱导基质金属蛋白酶(MMPs)分泌以降解细胞外基质。Cortactin 的表达与肿瘤恶性程度及不良预后密切相关,提示其作为潜在治疗靶点的价值。然而,其在肿瘤发生中的具体因果机制仍需进一步阐明。

【关键词】皮质肌动蛋白;恶性肿瘤;肿瘤侵袭

【收稿日期】2025 年 4 月 18 日

【出刊日期】2025 年 5 月 28 日

【DOI】10.12208/j.ijcr.20250248

The role and mechanisms of cortactin in tumorigenesis and progression

Yalei Li, Enhong Zhao*

Department of Surgery (3), The Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei

【Abstract】Cortactin drives cancer progression by modulating cytoskeletal dynamics. It activates Arp2/3 to nucleate branched actin networks, facilitating invasive protrusions and cell migration. Overexpressed in colorectal, bladder, and pancreatic cancers, cortactin promotes development via multiple mechanisms: 1) phosphorylation-dependent actin remodeling; 2) disruption of E-cadherin-mediated cell-cell adhesion; 3) activation of FAK-Rac1 and MAPK pathways to enhance proliferation; and 4) upregulating MMPs to degrade extracellular matrix. Its overexpression correlates with aggressive tumor behavior and poor patient outcomes, underscoring its therapeutic potential. However, whether cortactin directly initiates tumorigenesis or amplifies existing oncogenic signals remains unclear, necessitating deeper mechanistic studies to establish causality and refine targeting strategies.

【Keywords】Cortactin; Malignant tumor; Tumor invasion

1 结构与功能

皮质肌动蛋白(Cortactin)最早于上世纪90年代由Wu等人在Thomas Parson实验室所发现命名的,并且其可以与微丝肌动蛋白结合,研究表明Cortactin是促癌因子酪氨酸激酶(v-Src)的底物之一^[1]。Cortactin由位于染色体11q13区上的CTTN基因所编码的具有多种不同细胞功能的蛋白质,由于其在皮质亚细胞局部聚集并且能和丝状肌动蛋白(F-actin)结合,也因此被命名为皮质肌动蛋白结合蛋白(cortical actin binding protein)^[2-5]。人类的皮质肌动蛋白具有高度保守的分子结构,N-末端具有含有一段21-22个富含酸性残基的氨基酸,被命名为N-末端酸性结构域(NTA),其后方为串联的37个氨基酸重复序列,呈现螺旋-转

角-螺旋结构,重复序列后面紧跟一个 α -螺旋结构域,其大小约为1 μ m,由50个氨基酸组成,是一个保守性较差的富含脯氨酸、丝氨酸和苏氨酸残基的区域,以及一个C端Src同源结构域(SH3)^[5-8]。Src是指一种编码酪氨酸蛋白激酶的原癌基因,普遍表达于胃、睾丸、膀胱、胆囊和结肠等组织中,在胚胎发育和调节细胞生长过程中发挥着重要作用。上世纪90年代初发现皮质肌动蛋白以来,皮质肌动蛋白在细胞的多种功能活动中发挥着重要作用,是细胞发生粘附、迁移、内吞作用和侵袭的关键信号蛋白^[9]。由于皮质肌动蛋白作为Arp2/3复合体(肌动蛋白相关蛋白复合体:actin related protein complex 2/3)直接结合的蛋白,并在细胞皮质局部聚集并且能和丝状肌动蛋白结合,进而调节肌动

*通讯作者:赵恩宏(1975-)男,满族,河北承德,硕士研究生,主任医师,胃肠肿瘤。

蛋白细胞骨架,所以在足突和板状伪足形成、膜胞输送、细胞内吞噬、轴突导向和神经元极化、病原体侵入细胞、肿瘤的侵袭和转移等方面都起着作用^[3-7,10]。

2 Cortactin 在恶性肿瘤中作用

2.1 Cortactin 与结直肠癌

Zhang 等通过组织 mRNA 表达水平和病理组学水平验证显示 Cortactin 基因高度表达于结直肠癌组织,在结直肠癌细胞 HT-29 和 SW1116 中人为敲低 Cortactin 的表达水平可以抑制结直肠癌细胞的增殖,并且这种敲除抑制了肿瘤细胞在免疫缺陷鼠体内瘤体的生长;反之增加 Cortactin 水平可以促进结直肠癌细胞体外克隆形成。进一步实验得出 Cortactin 可以通过激活 MAPK 信号通路促进结直肠癌的增殖^[11]。

2.2 Cortactin 与膀胱癌

Noriko 等人通过在具有高度侵袭性的膀胱癌细胞 YTS-1 中敲除 Cortactin 基因,通过 Transwell 实验发现敲除组的肿瘤细胞侵袭性明显降低,敲除 Cortactin 后观察到癌症细胞的形态发生改变,未观察到侵入伪足的形成;另外在免疫缺陷鼠中注射对照组和敲除组的膀胱癌细胞可以得出敲除组的裸鼠肺转移被抑制^[12]。Huang 等在通过研究发现抑制伪足形成过程中的重要因子 Cortactin 进而抑制膀胱癌的转移。萝卜硫素通过下调 CTTN-ARP2 轴的表达水平,进而抑制膀胱癌细胞的伪足形成过程,并在免疫缺陷鼠中证实出现膀胱癌肺转移情况得到抑制^[13]。

2.3 Cortactin 与胰腺癌

Wang 等人通过分析 TCGA、CPTAC 和 GEO 数据库构建了相关的预后模型,分析出 CTTN 基因在胰腺癌中表达上调,并且这种上调与胰腺癌的不良预后相关,同时通过对胰腺癌和癌旁组织进行免疫组化染色验证出 Cortactin 在胰腺癌中表达异常增高^[14]。

2.4 Cortactin 与肝癌

赵刚等人利用 Si-Cortactin 敲低人肝癌细胞系 LM3,同时利用 CTTN+ 慢病毒包装构建 Cortactin 过表达 LM3 肝癌细胞系,分析划痕实验得出当增加 Cortactin 表达量时肝癌细胞迁移能力增强,反之敲低 Cortactin 时肝癌细胞迁移能力下降;分析 Transwell 实验得出当 Cortactin 表达上升时细胞侵袭能力相应上升,反之降低^[15]。

2.5 Cortactin 与肺癌

Liu 等人通过对 A549 肺癌细胞进行转染 Cortactin 的 siRNA,western blotting 检测出 siRNA 组的 Cortactin 的表达水平明显降低,并对两组肺癌细胞进行

Transwell 实验进行统计分析,敲低组穿过基底膜的细胞数明显多于敲低组^[16]。Li 等人通过 qRT-PCR 方法检测肺癌与癌旁组织中的 Cortactin 的 mRNA 表达水平明显上升,同时 miR-182 靶向 Cortactin 基因进一步抑制肺癌细胞的伪足形成和侵袭能力^[17]。

2.6 Cortactin 与乳腺癌

Seyed-Mohammad 等人采用 qRT-PCR 的方法分析了 206 例乳腺癌患者的 Cortactin 的表达水平,对比于乳腺癌癌旁组织 Cortactin 在乳腺癌组织中的表达量明显上升,同时这种表达异常上升与乳腺癌瘤体的大小、组织学分级、分子亚型和淋巴结转移显著相关^[18]。

2.7 Cortactin 与肾透明细胞癌

An 等人通过实验发现含 SAM 和 HD 结构域的脱氧核苷三磷酸水解酶 1 (Sterile Alpha Motif and HD Domain-Containing Protein 1, SAMHD) 通过与 coronin 结合促进内体复合物的形成,进而激活体内的粘着斑激酶 (Focal Adhesion Kinase, FAK) 信号。在 FAK 信号激活后,通过小 GTP 结合蛋白 (Rac Family Small GTPase 1, Rac1) 促进质膜上板状伪足的形成,增强肾透明细胞癌细胞的运动性。同时研究还发现,在肾透明细胞癌患者肿瘤组织中, SAMHD1 的表达与 FAK 和 Cortactin 的活化之间存在强相关性^[19]。

3 Cortactin 作用机制

3.1 Cortactin 在机体中的生理功能

Cortactin 高度表达于多种机体细胞中,如成纤维细胞、多种器官的上皮细胞, Cortactin 通过与这些细胞中相关结合蛋白结合促进细胞膜形状改变从而形成片状和丝状伪足、胞膜褶皱等结构,片状伪足是细胞运动的重要细胞结构,因此 Cortactin 在参与细胞的运动功能的启动中发挥着不可替代的作用,另外 Cortactin 在细胞之间、细胞与细胞间基质的黏附连接中发挥着重要作用^[20-22]。此外 Cortactin 还通过调节大量的信号传导、细胞骨架和膜运输蛋白等来参与机体的多个生理过程^[23-25]。因此在正常的机体环境中, Cortactin 因子是人的生命活动中的重要组成部分。

3.2 Cortactin 在癌症中的作用

Cortactin 可能通过以下几种机制参与到肿瘤的发生发展过程中: (1) Cortactin 通过蛋白磷酸化等修饰影响细胞的运动和接收细胞外部信号并引起细胞构架发生变化,因此可以使得细胞对外界的刺激做出及时反应,是肿瘤发生发展和侵袭转移等多种生物行为的重要机制之一。非受体蛋白酪氨酸激酶 (Src) 可以磷酸化皮质肌动蛋白中的脯氨酸富集区的 3 个酪氨酸残

基。另外还可以在 MEKs-Erk 激酶通路和 Rac-PAK 激酶通路调节皮质肌动蛋白的丝/苏氨酸磷酸化。皮质肌动蛋白的丝/苏氨酸磷酸化可以增强 N-WASP 介导的肌动蛋白的重组作用, 然而皮质肌动蛋白的酪氨酸磷酸化显著减弱这种作用, 这种作用机制可以形成一种开关作用在肌动蛋白重组中允许大量 cortactin 被循环利用^[2-10]。神经型威斯科特-奥尔德里奇综合征蛋白 (neural Wiskott-Aldrich syndrome protein, N-WASP) 是 WASP 家族的重要一员, 为侵袭性伪足形成的关键启动因子, 可使 Arp2/3 复合体快速聚集, 协同 Cortactin 蛋白, 加速伪足的形成和成熟, 在癌细胞内皮质肌动蛋白可以通过一系列作用使癌细胞形成侵袭性伪足, 增加癌细胞的运动性和侵袭性^[7-10]。

(2) 皮质肌动蛋白参与肿瘤的细胞骨架调节, 能够与多种蛋白相结合并发挥相应作用, 在肿瘤的形成发展过程中发挥着调节作用, 如皮质肌动蛋白的 NTA 区域与 Arp2/3 复合体的 Arp3 亚基相结合在形成细胞骨架中发挥着重要作用, 进一步促进肿瘤的发生发展^[5-11,26]。

(3) 细胞间、细胞与基质间需要通过黏附素连接起来, 黏附素在肿瘤侵袭和转移过程中发挥着不可或缺的作用。钙黏蛋白黏附分子是肿瘤发生发展过程中关系密切的黏附素之一, 皮质肌动蛋白与 E-钙黏蛋白、N-钙黏蛋白相互作用, 在细胞黏附接触部位降低肌动蛋白的重组, 进一步扰乱了细胞形态和钙黏蛋白的接合性堆积, 因此与肿瘤的侵袭性生长和转移的特性密切相关^[4-8,26]。

(4) 肿瘤细胞的转移通过降解细胞外基质 (ECM) 侵入和迁徙到癌旁组织, 这种行为依赖于癌细胞侵袭性伪足的作用。研究表明皮质肌动蛋白在侵袭性伪足中表达增高。金属基质蛋白酶类 (MMPs) 家族中的膜型蛋白金属蛋白酶 1 (MT1-MMP) 是降解细胞外基质的关键酶之一, 而皮质肌动蛋白在促进金属基质酶类合成分泌中起到重要作用^[6,26-28]。Artym 等人提出侵袭性伪足形成和发挥功能的模型, 只有皮质肌动蛋白聚集在细胞黏附膜处, 才会启动膜型蛋白金属蛋白酶 1 的大量合成分泌并且聚集在该部位, 此处可以成为侵袭性伪足, 并且参与到肿瘤细胞的侵袭和转移过程中^[27,28]。综上所述, Cortactin 因子可以通过这几种机制调控癌症的发生和进展, 为肿瘤的诊断和治疗提供一定的参考价值和潜在诊疗靶点。

4 总结

Cortactin 参与细胞侵袭和迁移、片状和丝状伪足

形成、细胞增殖等多个过程中。研究表明 Cortactin 在多个肿瘤中具有促进侵袭和迁移作用, 肿瘤的发生发展是环境因素、遗传因素和生活习惯参与的复杂过程, 对于 Cortactin 表达与恶性肿瘤发生之间的因果关系及机制的研究还有待进一步深入。

参考文献

- [1] Wu H, Reynolds AB, Kanner SB, et al. Identification and characterization of a novel cytoskeleton-associated pp60src substrate [J]. Mol Cell Biol, 1991, 11 (10): 5113-5124.
- [2] Wu H, Parsons JT. Cortactin, an 80/85 - kilodalton pp60src substrate, is a filamentous actin-binding protein enriched in the cell cortex [J]. J Cell Biol, 1993, 120 (6): 1417-1426.
- [3] Yin M, Ma W, An L. Cortactin in cancer cell migration and invasion [J]. Oncotarget, 2017, 8 (50): 88232-88243.
- [4] 蔡健华, 赵任. 皮动蛋白与肿瘤侵袭和转移的关系 [J]. 外科理论与实践, 2009, 14 (02): 238-241.
- [5] Weed SA, Karginov AV, Schafer DA, et al. Cortactin localization to sites of actin assembly in lamellipodia requires interactions with F-actin and the Arp2/3 complex [J]. J Cell Biol, 2000, 151 (1): 29-40. doi:10.1083/jcb.151.1.29
- [6] Kirkbride KC, Sung BH, Sinha S, et al. Cortactin: a multifunctional regulator of cellular invasiveness [J]. Cell Adh Migr, 2011, 5 (2): 187-198.
- [7] Liu T, Cao L, Mladenov M, et al. Cortactin stabilizes actin branches by bridging activated Arp2/3 to its nucleated actin filament [J]. Nat Struct Mol Biol, 2024, 31 (5): 801-809.
- [8] Weed SA, Parsons JT. Cortactin: coupling membrane dynamics to cortical actin assembly [J]. Oncogene, 2001, 20 (44): 6418-6434.
- [9] Daly RJ. Cortactin signaling and dynamic actin networks [J]. Biochem J, 2004, 382 (Pt 1): 13-25.
- [10] Ammer AG, Weed SA. Cortactin branches out: roles in regulating protrusive actin dynamics [J]. Cell Motil Cytoskeleton, 2008, 65 (9): 687-707.
- [11] Zhang X, Liu K, Zhang T, et al. Cortactin promotes colorectal cancer cell proliferation by activating the EGFR - MAPK pathway [J]. Oncotarget, 2017, 8 (1): 1541-1554.
- [12] Tokui N, Yoneyama M S, Hatakeyama S, et al. Extravasation

- during bladder cancer metastasis requires cortactin mediated invadopodia formation [J]. *Mol Med Rep*,2014,9 (4):1142-1146.
- [13] Huang L, Wang J, Wang X, et al. Sulforaphane suppresses bladder cancer metastasis via blocking actin nucleation-mediated pseudopodia formation [J]. *Cancer Lett*,2024, 601:217145.
- [14] Wang H, Tian RF, Liang X, et al. A four oxidative stress gene prognostic model and integrated immunity-analysis in pancreatic adenocarcinoma [J]. *Front Oncol*,2023, 12:1015042.
- [15] 赵刚. Cortactin 调节 MMPs 分泌促进肝癌细胞侵袭性机制的实验研究[D]. 中国人民解放军医学院,2013.
- [16] 刘迪,龙谦,罗猛,等.CTTN 基因沉默对非小细胞肺癌 A549 细胞侵袭能力的影响[J]. *山东医药*,2018,58(04):29-31.
- [17] Li Y, Zhang H, Gong H, et al. miR-182 suppresses invadopodia formation and metastasis in non-small cell lung cancer by targeting cortactin gene [J]. *J Exp Clin Cancer Res*,2018,37 (1):141. doi:10.1186/s13046-018-0824-1
- [18] Mazloomi SM, Foroutan-Ghaznavi M, Montazeri V, et al. Profiling the expression of pro - metastatic genes in association with the clinicopathological features of primary breast cancer [J]. *Cancer Cell Int*,2021,21 (1):6.
- [19] An S, Vo TTL, Son T, et al. SAMHD1-induced endosomal FAK signaling promotes human renal clear cell carcinoma metastasis by activating Rac1-mediated lamellipodia protrusion [J]. *Exp Mol Med*,2023,55 (4):779-793. doi:10.1038/s12276-023-00961-x
- [20] 王闻起. Cortactin 在细胞周期和细胞粘附中的调控作用 [D]. 中国科学院上海生命科学研究院,2009.
- [21] Schnoor M, Stradal TE, Rottner K. Cortactin: Cell Functions of A Multifaceted Actin - Binding Protein [J]. *Trends Cell Biol*,2018,28 (2):79-98.
- [22] 林宇斌,仲艾芳,刘胜华,等. 皮质肌动蛋白结合蛋白 Cortactin 研究进展[J]. *吉林医学*,2018,39(12):2367-2371.
- [23] Cao L, Way M. The stabilization of Arp2/3 complex generated actin filaments[J]. *Biochem Soc Trans*, 2024, 52(1): 343-352.
- [24] Yang X, Chen M, Wang S, et al. Cortactin controls bone homeostasis through regulating the differentiation of osteoblasts and osteoclasts [J]. *Stem Cells*,2024,42 (7):662-674.
- [25] 王钺镁,喻文静,孙袭孟,等. Cortactin/N-cadherin 信号轴在病理性心肌肥大中的作用 [J]. *中国药理学通报*, 2024,40 (2):234-242.
- [26] 梅徽,谢海龙. Cortactin 的特征、功能及与肿瘤的关系[J]. *湘南学院学报(医学版)*,2009,11(2):74-76.
- [27] Artym VV, Zhang Y, Seillier-Moiseiwitsch F, et al. Dynamic interactions of cortactin and membrane type 1 matrix metalloproteinase at invadopodia: defining the stages of invadopodia formation and function [J]. *Cancer Res*,2006,66 (6):3034-3043.
- [28] Clark ES, Whigham AS, Yarbrough WG, et al. Cortactin is an essential regulator of matrix metalloproteinase secretion and extracellular matrix degradation in invadopodia [J]. *Cancer Res*,2007,67 (9):4227-4235.

版权声明: ©2025 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS