

## Cofilin 调控恶性肿瘤侵袭转移的研究进展

陈建湘<sup>1,2</sup>, 王为服<sup>1</sup>, 王飞<sup>1</sup>

(1. 海南省人民医院泌尿外科, 海南 海口 570311;

2. 湘南学院附属医院泌尿外科, 湖南 郴州 423000)

**【摘要】** 恶性肿瘤是体内细胞生长增殖机制失常引起的疾病, 其侵袭、转移往往是多因素综合作用的结果。研究表明, 丝切蛋白(Cofilin)在多种人类肿瘤中高表达, 尤其在高侵袭潜能恶性肿瘤中高强度表达, 提示参与恶性肿瘤细胞侵袭、转移的调控, 有望成为预测恶性肿瘤侵袭、转移的潜在分子标记物及治疗靶点。本文主要从 Cofilin 的基因结构、功能、参与恶性肿瘤侵袭、转移的进程及调控机制等方面进行综述。

**【关键词】** 丝切蛋白; 肌动蛋白; 恶性肿瘤; 侵袭; 转移

**【中图分类号】** R73-37    **【文献标识码】** A    **【文章编号】** 1003-6350(2018)12-1718-03

**Research progress of Cofilin in the regulation of invasion and metastasis of malignant neoplasms.** CHEN Jian-xiang<sup>1,2</sup>, WANG Wei-fu<sup>1</sup>, WANG Fei<sup>1</sup>. 1. Department of Urology, Hainan General Hospital, Haikou 570311, Hainan, CHINA; 2. Department of Urology, Affiliated Hospital of Xiangnan University, Chenzhou 423000, Hunan, CHINA

**[Abstract]** Malignant neoplasms are diseases caused by disorders of cell growth and proliferation in the body, the invasion and metastasis of which are often the result of a combination of multiple factors. A large number of studies have shown that Cofilin is highly expressed in a variety of human tumors, especially in high-invasion potential malignant neoplasms, suggesting that it is involved in the regulation of invasion and metastasis of malignant tumor cells and is expected to be a potential biomarker and therapeutic target for predicting invasion and metastasis of malignant neoplasms. This review focuses on Cofilin's gene structure, function, involvement in the invasion and metastasis of malignant neoplasms, and its regulatory mechanism.

**[Key words]** Cofilin; Actin; Malignant neoplasms; Invasion; Metastasis

恶性肿瘤的形成往往需要一系列复杂的过程, 诸如细胞的运动、迁移、侵袭等, 然后形成恶性肿瘤, 且肿瘤与宿主之间关系复杂, 受众多因素的影响<sup>[1]</sup>。普遍存在于真核生物中的丝切蛋白(Cofilin), 是一种肌动蛋白(actin)结合蛋白, 具有促进细胞迁移及运动的能力<sup>[2]</sup>。近年来, Cofilin 在恶性肿瘤细胞侵袭、转移中的作用引起了学术界广泛的关注。Cofilin 主要通过改变 actin 构象, 促进细胞骨架重组, 参与恶性肿瘤侵袭、转移进程<sup>[3-5]</sup>。本文主要从 Cofilin 的基因结构、功能、参与恶性肿瘤侵袭、转移的进程及调控机制等方面进行综述。

### 1 Cofilin 蛋白结构

丝切蛋白是肌动蛋白解聚因子家族成员之一, 为一种肌动蛋白结合蛋白, 分子量 21 000, 共编码 166 个氨基酸, 广泛分布于真核生物各种组织中<sup>[2, 6]</sup>。人 Cofilin 基因共有 2 种亚型, 其结构十分复杂, 全序列具有高度保守性, 共有 β 折叠、α 螺旋五个, C 末端部位有一短 β 链, 三者构成复杂的折叠结构。Cofilin-1 基因主要位于 11q13 染色体, 在非肌肉组织中表达; Cofilin-2 基因主要位于 14 号染色体, 在肌肉组织中表达, 两者负责编码丝切蛋白-1 (Cofilin-1) 与丝切蛋白-2 (Cofilin-2)<sup>[7-8]</sup>。一般情况下, 在肿瘤细胞当中的表达形式简称为 Cofilin-1。

### 2 Cofilin 蛋白功能

细胞骨架对于维持细胞的形态以及其内部结构非常重要, 同时在参与细胞运动、细胞分化等方面亦发挥重要作用。细胞骨架主要由微丝、中间纤维和微管 3 类, 其中微丝主要由 actin 组成, 以聚合体和单体两种形式存在。Cofilin 能调控正常细胞 actin 的运动, 在细胞分裂、运动、迁移及膜的形成与维持中起关键作用<sup>[9-10]</sup>; Cofilin 是 F-肌动蛋白循环和聚合过程中最主要的控制因子, 其细微结构的变化可引起肌动蛋白不同组装和功能改变; Cofilin 过量表达可提高细胞迁移性, 阻断 Cofilin 表达则减弱其细胞迁移性; Cofilin 与肌动蛋白结合, 通过第 3 位点色氨酸(ser3)磷酸化失活 (LIM 激酶 1、2 和 TES 激酶 1、2)、去磷酸化激活(磷酸酯酶 PPI、PP2A 和 slingshot、SSH), 改变肌动蛋白丝缠绕构象, 使其发生分离和解聚, 从而改变细胞骨架构象, 改变细胞迁移能力<sup>[11]</sup>。还有研究表明, Cofilin 还参与调节血管平滑肌的收缩反应应答机制<sup>[12]</sup>, 这可能与糖皮质激素受体的靶点被抑制有关。

### 3 Cofilin 调控恶性肿瘤侵袭、转移

恶性肿瘤细胞侵袭、转移是一个十分复杂的过程, 由诸多因素参与<sup>[1]</sup>, 主要经历肿瘤细胞黏附能力丧失、迁移能力增强、细胞外基质降解等过程, 其中, 迁移能力的提高最为关键。细胞迁移过程主要经历以

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81760461); 海南省科技合作专项资金项目(编号: KJHZ2015-25)

通讯作者: 王飞。E-mail: hnsywangfei@163.com

下4个步骤:(1)细胞前端开始伸出伪足,形成侵袭性伪足;(2)侵袭性伪足和细胞外基质形成新的黏着;(3)细胞开始收缩前移;(4)细胞尾端与周围基质分离,细胞产生前向运动。当细胞受到信号刺激时,肿瘤细胞通过调控 actin 构像,完成细胞骨架重组,形成丝状、板状伪足,甚至侵袭性伪足,促使细胞发生定向迁移,完成细胞侵袭和转移过程<sup>[1,13]</sup>。那么,肿瘤细胞是通过什么途径调控 actin 构象、完成细胞骨架重组的呢?又是如何形成侵袭性伪足的呢?其参与肿瘤细胞侵袭、转移进程的具体机制是什么呢?最新研究表明 Cofilin-1 与其主要的调节蛋白形成特定信号通路,可以改变 actin 构象,促进细胞骨架重组,诱导侵袭性伪足形成,参与恶性肿瘤侵袭、转移进程<sup>[2-4]</sup>。

已有研究在黑色素瘤<sup>[14]</sup>、卵巢癌<sup>[15]</sup>组织中筛查出 Cofilin-1 为差异表达蛋白;还有研究在乳腺癌<sup>[16]</sup>(MTLn3)、肺癌<sup>[17]</sup>(A549)及前列腺癌<sup>[18-19]</sup>(PC3)等细胞株中发现活化 Cofilin-1 表达明显升高,而磷酸化失活的 Cofilin-1 表达明显降低,活化的 Cofilin-1 能诱导癌细胞侵袭性伪足的形成,决定细胞迁移方向,促进癌细胞增殖、侵袭,siRNA 敲除细胞株 *Cofilin-1* 基因后,活化游离的 Cofilin-1 明显降低,细胞侵袭性伪足生成减少或成熟障碍,癌细胞增殖、侵袭能力大大减弱。还有研究发现 Cofilin-1 高表达与肺腺癌、卵巢癌化疗后耐药机制形成有关,为药物治疗提供靶点<sup>[20-21]</sup>。

Wang 等<sup>[22]</sup>研究发现:活化的 Cofilin-1 是恶性肿瘤浸润生长及侵袭所必需的,它能诱导侵袭性乳腺癌细胞表面层形成板足,从而决定了细胞游走方向,并在鼠 MTLn3 乳腺癌动物模型及各期乳腺癌临床标本中检测总 Cofilin-1 和磷酸化 Cofilin-1 表达水平,发现激活(即活化)的 Cofilin-1 表达水平与乳腺癌细胞侵袭力及移动性呈正相关。Hotulainen 等<sup>[23]</sup>用 siRNA 技术去除乳腺癌细胞株的 *Cofilin-1* 基因,使其 Cofilin-1 不再表达并处于磷酸化失活状态,并且发现乳腺癌细胞的侵袭性、转移性大大降低。Becker 等<sup>[20]</sup>发现 Cofilin-1 蛋白在肺腺癌标本表达明显上调;而使用 shRNA 基因靶向技术去除 Cofilin-1 后,可有效地抑制 Lewis 肺癌 LLC 细胞移植瘤模型的肿瘤生长和转移,并延长小鼠模型的存活时间。

Wang 等<sup>[24]</sup>报道 Cofilin-1 与食管癌淋巴道转移、临床分期以及病理学分型密切相关,在食管癌的发生过程中起着非常重要的作用。Zhang 等<sup>[25]</sup>通过对临床 147 例胃肠肿瘤标本中发现,Cofilin-1 与胃癌肿瘤的大小、分化程度、临床分期有关,很可能成为胃癌诊断的生物学标志和靶向治疗的研究热点。Yan 等<sup>[26]</sup>和 Estornes 等<sup>[27]</sup>发现,Cofilin-1 在人结肠癌细胞 Isrecol 中被 RNA 干扰后,可使多核细胞数增加及片状伪足的伸出,最终导致细胞的结构发生改变,细胞与细胞外基质间黏附力增强,Cofilin-1 活化将导致细胞与细胞外基质的黏附力降低,同时促使了细胞外基质被金属蛋白酶降解的过程。

有关 Cofilin-1 调控膀胱癌侵袭、转移的报道,目前

仅有 5 篇:Xiao 等<sup>[28]</sup>在研究绿茶提取物抗癌潜在机制时,发现膀胱癌细胞株 Cofilin-1 高表达;Chung 等<sup>[29]</sup>和 Hensley 等<sup>[30]</sup>应用分子生物学方法筛查,发现 Cofilin-1 蛋白在膀胱癌组织中较正常膀胱上皮高表达。本研究对膀胱癌及癌旁组织行 RT-PCR、Western-blot、免疫组化检查,发现 Cofilin-1 在膀胱癌组织中表达远高于癌旁组织,应用 siRNA 技术敲除 *Cofilin-1* 基因,发现能够抑制膀胱癌细胞株(RT24)分化、迁移、黏附及增殖能力<sup>[31-32]</sup>。本研究还探讨了 Cofilin-1 在膀胱癌发生发展中的作用机制,结果显示 Cofilin-1 在膀胱癌细胞株 RT4 和组织中高表达,且 Cofilin-1 阳性表达率与膀胱癌临床分期、病理分级呈正相关,过表达 Cofilin-1 促进膀胱癌细胞生长、迁移以及小鼠体内成瘤能力;*Cofilin-1* 基因沉默则抑制膀胱癌细胞生长、迁移和成瘤能力,提示 Cofilin-1 有可能参与膀胱癌的恶性进展<sup>[32-33]</sup>,初步研究结果表明 TCF7L2 和 miR206 调控 Cofilin-1 的表达,是 Cofilin-1 上游的重要调控信号通路。但是 Cofilin-1 是否促进膀胱癌侵袭、转移并调控癌细胞侵袭性伪足的形成有关尚不清楚,亟待进一步深入研究。

#### 4 Cofilin 信号通路及调节

Cofilin 的活性受多种因素的影响,如自身磷酸化、磷酸肌醇、原肌球蛋白、pH 值等。恶性肿瘤细胞发生侵袭、转移前,多受多种化学物质诱导,与细胞表面受体结合,刺激细胞内的信号转导途径,调节 actin 骨架重组,诱导恶性肿瘤细胞侵袭及转移的发生。Cofilin-1 分子内外信号通路由一系列激酶和磷酸酶组成<sup>[34-35]</sup>,在肿瘤微环境生长因子(如 EGF、TGF-β)作用下,通过第 3 位点色氨酸磷酸化失活(LIM 激酶 1、2 和 TES 激酶 1、2)、去磷酸化激活(磷酸酶 I、2A、PlCγ、SSH、CIN),使肌动蛋白发生聚合和解聚。其中参与调节最主要信号通路是 Rho/Rac1-ROCK1/PAK1-LIMK1-Cofilin<sup>[36]</sup>,Rho 和 Rac 激活 Cofilin-1,从而导致肌动蛋白细胞骨架重构,参与肿瘤的侵袭和迁移过程。同时,LIMK1 还与 SSH、CIN 对 Cofilin-1 双重调节,其中 SSH、CIN 激活 Cofilin-1 活性,而 LIMK 抑制 Cofilin-1 活性,任何一项改变将打破其间动态平衡,影响肿瘤细胞伪足形成及侵袭性能<sup>[37-38]</sup>。有文献报道:Cofilin-1 上游调控通路 Rho/ROCK pathway<sup>[39]</sup>及 TGF-β<sup>[40]</sup>与膀胱癌转移密切相关,很有可能是通过调控 Cofilin-1 对膀胱癌具有巨大的影响作用,关于此方面的研究,还需要进行深入探讨。

#### 5 展望

综上所述,Cofilin 参与恶性肿瘤细胞侵袭、转移调控,进一步明确 Cofilin 如何参与恶性肿瘤侵袭、转移过程,有助于揭开恶性肿瘤细胞侵袭、转移的作用机制,为研发新的肿瘤预后分子标记物和新型抗肿瘤药物奠定基础。

#### 参考文献

- Gupta GP, Massagué J. Cancer metastasis: building a framework [J]. Cell, 2007, 127(4): 679-695.
- Bemstein BW, Bamburg JR. ADF/cofilin: a functional node in the cell biology [J]. Trends Cell Biol, 2010, 20(4): 187-195.

- [3] Bravo-Cordero JJ, Oser M, Chen X, et al. A novel spatiotemporal Rho cactivation pathway locally regulates Cofilin activity at invadopodia [J]. *Curr Biol*, 2012, 21(8): 635-644.
- [4] Kapoor S. Cofilin-1 overexpression and its role in tumor growth and progression in systemic malignancies [J]. *Int J Radiat Biol*, 2014, 90 (1): 113.
- [5] Tania N, Condeelis J, Edelstein-Keshet L. Modeling the synergy of Cofilin and Arp2/3 in lamellipodial protrusive activity [J]. *Biophys J*, 2013, 105(9): 1946-1955.
- [6] DesMarais V, Ghosh M, Eddy R, et al. Cofilin takes the lead [J]. *J Cell Sci*, 2006, 118(Pt 1): 19-26.
- [7] Klejnot M, Gabrielsen M, Cameron J, et al. Analysis of the human Cofilin-1 structure reveals conformational changes required for actin binding [J]. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr*, 2013, 69(Pt9): 1780-1788.
- [8] Tahtamouni LH, Shaw AE, Hasan MH, et al. Non-overlapping activities of the ADF and Cofilin-1 during the migration of metastatic breast tumor cells [J]. *BMC Cell Biol*, 2013, 14: 45.
- [9] Hsiao JY, Goins LM, Petek NA, et al. Arp2/3 complex and cofilin modulate binding of tropomyosin to branched actin networks [J]. *Curr Biol*, 2015, 25(12): 1573-1582.
- [10] Gabrielsen M, Schuldert M, Munro J, et al. Cucurbitacin covalent bonding to cysteine thiols: the filamentous-actin severing protein Cofilin-1 as an exemplary target [J]. *Cell Commun Signal*, 2013, 11: 58.
- [11] van Rheenen J, Condeelis J, Glogauer M. A common cofilin activity cycle in invasive tumor cells and inflammatory cells [J]. *J Cell Sci*, 2009, 122(Pt 3): 305-311.
- [12] Montenegro MF, Valdivia A, Smolensky A, et al. Nox4-dependent activation of cofilin mediates VSMC reorientation in response to cyclic stretching [J]. *Free Radical Biol Med*, 2015, 85: 288-294.
- [13] Yilmaiz M, Christeofori G. Mechanisms of motility in metastasizing cells [J]. *Mol Cancer Res*, 2011, 8(5): 629-642.
- [14] Guan M, Chen X, Ma Y, et al. MDA-9 and GRP78 as potential diagnostic biomarkers for early detection of melanoma metastasis [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(4): 2973-2982.
- [15] Chen P, Zeng M, Zhao Y, et al. Upregulation of LIMK1 caused by microRNA-138 loss aggravates the metastasis of ovarian cancer by activation of Limk1/Cofilin signaling [J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(5): 2070-2076.
- [16] Huang X, Pan Q, Sun D, et al. OGlcNAcylation of the Cofilin promotes breast cancer cell invasion [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(51): 36418-36425.
- [17] Oleinik NV, Helke KL, Kistner-Griffin E, et al. Rho GTPases RhoA and Rac1 mediate effects of dietary folate on metastatic potential of A549 cancer cells through the control of Cofilin phosphorylation [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(38): 26383-26394.
- [18] Collazo J, Zhu B, Larkin S, et al. Cofilin drives cell-invasive and metastatic responses to TGF-beta in prostate cancer [J]. *Cancer Res*, 2013, 74(8): 2362-2373.
- [19] Yu Q, Gratzke C, Wang Y, et al. Inhibition of human prostate smooth muscle contraction by the LIM kinase inhibitors, SR7826 and LIM-Ki3 [J]. *Br J Pharmacol*, 2018, doi: 10.1111/bph.14201.
- [20] Becker M, De Bastiani MA, Müller CB, et al. High Cofilin-1 levels correlate with cisplatin resistance in lung adenocarcinomas [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(2): 1233-1238.
- [21] Li M, Yin J, Mao N, et al. Up regulation of phosphorylated Cofilin-1 correlates with taxol resistance in human ovarian cancer *in vitro* and *in vivo* [J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(1): 58-66.
- [22] Wang W, Mouneimne G, Sidani M, et al. The activity status of Cofilin is directly related to invasion, extravasation, and metastasis of the mammary tumors [J]. *J Cell Biol*, 2007, 175(3): 395-404.
- [23] Hotulainen P, Paunola E, Virtanen MK, et al. Actin depolymerizing factor and Cofilin-1 play overlapping roles in the promoting rapid F-actin depolymerization in mammalian nonmuscle cells [J]. *Mol Biol Cell*, 2006, 16(2): 649-664.
- [24] Wang WS, Zhong HJ, Xiao DW, et al. The expression of CFLI and N-WASP in esophageal squamous cell carcinoma and its correlation with clinicopathological features [J]. *Dis Esophagus*, 2010, 23(6): 512-521.
- [25] Zhang J, Zhang HY, Wang J, et al. GL-1196 suppresses the proliferation and invasion of gastric cancer cells via targeting PAK4 and inhibiting PAK4-mediated signaling pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17 (4): 470.
- [26] Yan B, Yap CT, Wang S, et al. Cofilin immunolabelling correlates with depth of invasion in gastrointestinal endocrine cell tumors [J]. *Acta Histochem*, 2010, 112(1): 101-106.
- [27] Estornes Y, Gay F, Gevrey JC, et al. Differential involvement of desmin and cofilin-1 in the control of invasive properties of Isreco1 human colon cancer cells [J]. *Int J Cancer*, 2007, 121(10): 2162-2171.
- [28] Xiao GS, Jin YS, Lu QY, et al. Annexin-1 as a potential target for green tea extract induced actin remodeling [J]. *Int J Cancer*, 2007, 120 (1): 111-120.
- [29] Chung H, Kim B, Jung SH, et al. Does phosphorylation of Cofilin affect the progression of human bladder cancer? [J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 45.
- [30] Hensley PJ, Zetter D, Horbinski CM, et al. Association of epithelial-mesenchymal transition and nuclear cofilin with advanced urothelial cancer [J]. *Hum Pathol*, 2016, 57: 68-77.
- [31] 王飞, 王为服, 康新立, 等. 丝切蛋白1在膀胱癌组织中的表达及意义 [J]. 广东医学, 2016, 37(20): 3040-3042.
- [32] Wang F, Wu D, He F, et al. Study on the significance of Cofilin 1 overexpression in human bladder cancer [J]. *Tumori*, 2017, 103(6): 537-542.
- [33] Wang F, Wu D, Fu H, et al. Cofilin 1 promotes bladder cancer and is regulated by TCF7L2 [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(54): 92043-92054.
- [34] Mizuno K. Signaling mechanisms and functional roles of Cofilin phosphorylation and dephosphorylation [J]. *Cell Signal*, 2014, 25(2): 457-469.
- [35] Nagai S, Moreno O, Smith CA, et al. Role of the Cofilin activity cycle in astrocytoma migration and invasion [J]. *Genes Cancer*, 2012, 2 (9): 859-869.
- [36] Mardilovich K, Gabrielsen M, McGarry L, et al. Elevated LIM kinase 1 in nonmetastatic prostate cancer reflects its role in facilitating androgen receptor nuclear translocation [J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14(1): 246-258.
- [37] San Martín A, Lee MY, Williams HC, et al. Dual regulation of Cofilin activity by LIM kinase and Slingshot-1L phosphatase controls platelet-derived growth factor-induced migration of human aortic smooth muscle cells [J]. *Circ Res*, 2008, 102(4): 432-438.
- [38] Homma Y, Kanno S, Sasaki K, et al. Insulin receptor substrate-4 binds to slingshot-1 phosphatase and promotes Cofilin dephosphorylation [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(38): 26302-26313.
- [39] Kamai F, Tsujii T, Arai K, et al. Significant association of Rho/ROCK pathway with invasion and metastasis of bladder cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(7): 2632-2641.
- [40] Fan Y, Shen B, Tan M, et al. TGF-β-induced upregulation of malat1 promotes bladder cancer metastasis by associating with suz12 [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(6): 1531-1541.

(收稿日期:2017-06-28)