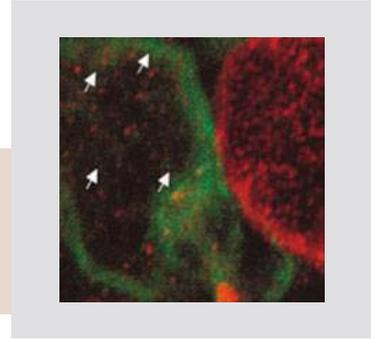


细胞恶性转化新途径：

微泡的侵袭

表达原癌受体EGFRvIII的神经胶质瘤细胞能够形成微泡并与临近的正常细胞融合，从而促使它们的恶性转化。



相 当一部分神经胶质瘤细胞 (Glioma cells) 都会表达一种部分结构发生缺失却又具有组成型活性的表皮细胞生长因子受体 (EGFR) 突变体——EGFR突变体III (EGFRvIII)。但是事实上，EGFRvIII阳性的神经胶质瘤细胞中只有一小群含有突变的EGFRvIII基因。在本期《自然-细胞生物学》(Nature Cell Biology) 中，Al-Nedawi等人发现EGFRvIII阳性神经胶质瘤细胞能够产生包含有EGFRvIII且易脱落的微泡。这些微泡会与临近的良性细胞融合从而促进它们的恶性转化。

微泡是一类能够包含跨膜受体激酶等脂类相关蛋白的膜包裹小泡。在体外培养的神经胶质瘤细胞系U373中过表达EGFRvIII会增强细胞形成EGFRvIII阳性微泡的能力。表达EGFRvIII的神经胶质瘤细胞能够在小鼠体内成瘤，并且在该过程中肿瘤细胞会释放EGFRvIII阳性微泡到小鼠的循环系统中。微泡以一种磷脂酰丝氨酸依赖性方式与临近细胞的细胞膜融合。研究人员将U373细胞与EGFRvIII阳性微泡共培养，结果不到24小时，U373细胞表面就开始表达EGFRvIII。细胞恶性转化的一个重要标志是非贴壁依赖性生长 (anchorage-independent growth)，而微泡的转移能使细胞的锚定不依赖生长能力提高2倍。

Erk1/2和Akt在吸收了EGFRvIII微泡的细胞中会发生磷酸化，而且Erk的活化会由于EGFR的药理抑制而被阻断。此外，用一种能够抑制微泡融合的磷脂结合蛋白annexin V处理细胞能成功抑制Erk和Akt的磷酸化，该结果表明微泡介导的EGFRvIII转移通过上调MAPK信号促进细胞的恶性转化。

由于与含有EGFRvIII微泡融合引起的正常EGFR信号通路的激活会导致细胞产生大量促肿瘤

发生因子，例如血管内皮生长因子和抗凋亡蛋白Bcl-XL，同时也会下调细胞周期蛋白依赖性激酶抑制物p27/Kip1的表达。通过annexin V抑制微泡融合能够阻断这些反应，从而进一步证实了EGFRvIII阳性微泡在促稳定神经胶质瘤细胞发生恶性转化过程中所起的重要作用。

通常有两个因素会导致致癌物质发生水平转移：第一是凋亡的肿瘤细胞，它们会释放出致癌的DNA片段并转移给临近的正常细胞；第二是肿瘤细胞能够分泌一些可溶性配体诱导附近细胞的转化。Al-Nedawi及其同事新发现了第三种旁分泌信号机制——肿瘤微环境中的EGFRvIII蛋白能通过“癌小体 (oncosome)”穿梭至临近细胞中，促进这部分细胞的恶性转化。如果在体内也证明了该机制在人类肿瘤发生中所扮演的重要角色，我们就能够解释为什么没有发生EGFRvIII突变的神经胶质瘤细胞也会有助于肿瘤的生长。该理论是否适用于其它与人类肿瘤发生密切相关的受体激酶还有待于进一步研究。

原文检索：<http://www.signaling-gateway.org/>



知易行难/编译