

文章编号:1005-6947(2008)04-0391-03

· 文献综述 ·

结直肠肿瘤标志物 CDX2 的研究现状

胡泽成 综述 赵华 审校

(中南大学湘雅二医院 普外三病区, 湖南 长沙 410008)

摘要:作为一种新发现的特异性的核转录因子,尾型同源盒基因(CDX2)在成人正常情况下严格表达于肠道上皮,其与肠黏膜的发生、发展及维持有关。它对正常和肿瘤性的肠上皮均有相对特异性和敏感性,用它做免疫组织化学染色可以用来鉴别转移性肿瘤是否来源于肠道。笔者仅就 CDX2 的结构、分布、功能及其致瘤机制和分子生物学特征的研究现状作一综述。

[中国普通外科杂志,2008,17(4):391-393]

关键词: 结直肠肿瘤; CDX2; 肿瘤标志物; 综述文献

中图分类号: R 735.3

文献标识码: A

多细胞生物体的发生发展过程中生物体的基因序列不仅需编码具有特异性结构与功能的蛋白,还需编码决定位置信息的遗传因子;这类基因决定着各个细胞和组织之间的相对位置,并指导着数以万计的细胞沿着正常的轨道进行移动以保证生物体形成正常结构。同源异型框基因及相关蛋白正是这样一类基因家族,也是一类与细胞正常分化、发育相关的转录因子。共有 170 多个同源异形框基因在各类物种中被发现。许多癌症的同源异形框基因表达都发生了变化。CDX2 (caudal type homeobox transcription factor 2) 是一种新发现的特异性的核转录因子,是尾型同源框基因 (caudal type homeobox gene) 家族中的一员。本综述着重阐述 CDX2 的基本特性、生物学特点和致瘤机制的研究现状及其在肠源性肿瘤中的诊断价值。

1 CDX2 的结构及分布

CDX2 基因及相关蛋白最早由 Mlodzik 于果蝇中分离成功,与 Para-

hox 家族呈高度的同源性。CDX2 基因位于人染色体 13q12k-q13 区,全长 22~23kb,由 3 个外显子和 2 个内含子构成,与之对应的 CDX2 蛋白包含 311 个单氨基酸,通过螺旋-环-螺旋的方式结合于 DNA 的相应区域,以转录因子的形式调节 DNA 的表达^[1]。从人类受精卵发育的第 6 周开始,在肠上皮即可检测出 CDX2。在成人,正常表达的组织主要是从十二指肠至肛管的整个肠道上皮细胞中。

Hinoi 等^[2]发现在大细胞低分化的结直肠癌中,CDX2 的表达明显低于高分化结直肠癌。Li 等^[3]的研究进一步支持这一观点,他们发现 CDX2 在腺瘤中的表达明显高于腺癌,重度异型增生区域表达明显低于周围正常黏膜和轻度异型增生区域。不过有研究发现,部分癌组织中 CDX2 表达可以减少甚至缺失^[4]。Benahmed^[5]发现 CDX2 高表达的结直肠癌细胞系在植入皮下后能维持高表达,而移植入盲肠壁则表达下降;然而 CDX2 低表达的细胞系在植入皮下后却有被激活表达增高的趋势,而植入盲肠壁后仍维持低水平的表达。说明 CDX2 的表达与肿瘤细胞周围微环境有密切关系,这可能与癌细胞的转移扩散亦有关。

值得注意的是,CDX2 并不完全局限于肠道表达。Kaimaktchiev 等^[6]及其它研究者相继发现 CDX2 在卵巢黏液性腺癌、子宫内膜腺癌、甲状

腺乳头状癌、膀胱腺癌和前列腺腺癌等也偶可表达。此外,胃、食管和胰腺胆管系统有时也可出现异源性表达。至于为何会在这些部位表达目前还不很确定,可能提示这些肿瘤有向肠性分化的趋势。

2 CDX2 的功能

体外细胞系的研究发现 CDX2 具有显著的诱导分化作用,在未分化结肠癌细胞系中导入 CDX2 基因后,细胞可发生明显的分化现象^[7]。正常胃黏膜上皮中 CDX2 表达阴性,但在慢性萎缩性胃炎的胃黏膜上皮中随着杯状细胞等一系列肠道特异性细胞的出现,CDX2 的表达明显增强。已经在 CDX2 转基因小鼠模型中成功诱导出胃黏膜上皮的肠上皮化生,并进一步演变成胃腺癌^[8]。同样,反流性食管炎所致的 Barretts 食管中的鳞状上皮被肠上皮所代替,CDX2 的表达亦呈明显增强趋势^[9]。这些研究表明,CDX2 具有诱导细胞向肠上皮分化的作用。

许多研究表明,CDX2 基因可能系一肿瘤抑制基因,主要依据如下:(1) CDX2 的表达在胃和结直肠恶性肿瘤发生中显著下降^[10]。(2) 促进 CDX2 的表达可能抑制肿瘤细胞的生长及转移^[11]。如果在内源性 CDX2 表达极低的肿瘤细胞系如 HT29 系中导入 CDX2 基因,发现癌细胞的凋亡增加、而生长速度减慢,特别是表型的恶性程度降低^[12]。

收稿日期:2008-01-07;

修订日期:2008-03-06。

作者简介:胡泽成,男,中南大学湘雅二医院硕士研究生,主要从事胃肠道肿瘤的临床研究。

通讯作者:胡泽成 E-mail: huzecheng@yahoo.com.cn

(3) Chawengsaksophak 等^[13]建立的鼠 CDX2 无效突变模型杂合子后代呈现多种表型异常,且头3个月90%出现结肠多发性腺瘤性息肉(IM),其瘤细胞并不表达 CDX2。总之,关于 CDX2 功能仍有许多不明的问题,已发现的功能也有待进一步研究加以证实。

3 CDX2 的致瘤机制和分子生物学特征

CDX2 的致瘤及表达调控机制错综复杂,其表达受多因素的调控。p21 基因是一种细胞周期依赖性激酶抑制剂,可以控制细胞由 G₁ 期进入 S 期,并抑制细胞 DNA 合成。CDX2 和 p21 基因在肠道中的表达和功能存在重叠。Bai 等^[14]在 HT-29 结肠癌细胞系中发现 CDX2 和 p21 启动子之间可以传递活化并相互作用,且 CDX2 的过表达能够增加 p21 表达 mRNA。

肠道黏膜上皮细胞的增殖与分化保持着动态平衡。 β -catenin/TCF4 介导的 Wnt 信号传导途径在其中发挥了重要作用。此途径激活后,引起细胞内 β -Catenin 聚集、TCF/LEF (T 细胞因子/淋巴样增强因子) 转录因子激活,并激活其下游的目标基因,使之转录表达增强,促进细胞的增殖与分化。Guo 等^[15]发现在结肠癌细胞系中 CDX2 的表达能以剂量-依赖型的方式抑制 β -catenin/TCF4 转录活性,从而抑制结肠癌细胞的增殖。

磷脂酰肌醇(-3)激酶(PI-3K)是一种细胞间信号分子,它催化第二信使 3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇(PIP3)的产生,从而起到促进细胞分化、增生及代谢的作用。PTEN 是一种肿瘤抑制基因,同时它也是 PI-3K 的拮抗剂,可将 PIP3 分解为无活性的 PIP2。Lynch 等^[16]发现 CDX2 与 PTEN 在组织中的分布呈一致性,在人为降低 PTEN 的细胞系中 CDX2 的表达明显下降。实验表明,PTEN 可显著提高 CDX2 基因启动子序列的表达活性,进而促进 CDX2 的表达。

Kim 等^[17]发现在散发性结肠直肠癌中 CDX2 表达下调时常伴随环氧化酶-2(COX-2)表达增加;而 COX-2 可能是结肠癌发生的早期事件^[18]。其具体机制可能是 CDX2 与

NF- κ B (核因子- κ B) 在相互作用的情况下能够降低 COX-2 基因的启动子活性。另外在体外人结肠腺癌(Caco-2)细胞系中,Mutoh^[19]发现 CDX2 作用于 p50/p65 NF- κ B 阻碍了 NF- κ B-DNA 复合物的形成;该复合物为 COX-2 转录所必需。因此 CDX2 可抑制 COX-2 mRNA 及其蛋白转录水平的表达。

p38 分裂激活蛋白激酶(MAPKs)为细胞间信号传导通路的信号分子之一,其显著,特异的分布于小肠的绒毛上皮细胞核中,在细胞向肠上皮的生长和分化过程中,起调节作用。研究表明,MAPKs 通过与 CDX2 的启动子序列发生特异性地结合以调节其转录活性。MAPKs 抑制剂 SB203580 对细胞生长无任何影响,却显著抑制细胞 CDX2 表达及向肠上皮的分化^[20]。

肠型黏液素 2 (mucin-2, MUC2) 广泛表达于杯状细胞中。Yamamoto 等^[21]为了研究 MUC2 与 CDX2 的关系,将 CDX2 基因导入小肠上皮细胞系,检测到 CDX2 可特异性结合 MUC2 基因的启动子,显著提高 MUC2 的表达水平。Liu^[22]研究发现 CDX2 在胃癌中与胃型黏液素的表达却是相反的。胃黏膜上皮在不完全性肠化生时既表达胃型黏液素(MUC5AC and MUC6),又表达 MUC2,且 CDX2 表达亦有所减少;而在完全性肠化生时则仅表达 MUC2。这些都为 CDX2 可特异性诱导肠型黏膜上皮化作了有力的说明。

肠上皮的发生、增殖和分化过程是由一些肠道特异的基因精确地控制的。除了前面提到的 Muc2 和 MAPKs 外,肝肠特异性整合素(liver integrin-cadherin, LI-黏连蛋白)亦是一种重要的控制基因。无论在小鼠或人体,LI-黏连蛋白均特异性表达于小肠及结肠的正常黏膜上皮细胞中。研究表明,CDX2 可特异性作用于 LI-黏连蛋白的 5'端,与之直接结合从而促进 LI-黏连蛋白的表达。使结肠癌细胞系 HT-29 表达外源性 CDX2 后发现 LI-黏连蛋白基因受到明显诱导。Hinoi 等^[23]的研究表明,CDX2 阳性表达的黏膜上皮中 80% 可检测到 LI-黏连蛋白,CDX2 阴性表达的黏膜上皮中 LI-黏连蛋白的表达基本为阴性,两者的表达显示高

度的一致性。

CDX2 的自身修饰对其表达调控亦有重要影响。Kawai 等^[24]通过实验发现,CDX2 的启动子区存在两个 CpG 岛,在结直肠癌细胞系中,CDX2 启动子下游的 CpG 岛发生甲基化可引起 CDX2 表达明显下降。另外,在 CDX2 蛋白单体和多聚体的研究中,大约 10% 的结直肠癌显示 CDX2 蛋白多聚性的丧失^[25],而 CDX2 蛋白多聚性的丧失与其数目的下调将导致类似结果,即对肠道上皮分化调节能力的减弱或丧失。

CDX2 作为一种可能的肿瘤抑制基因,与其他某些肿瘤抑制基因如 APC, E-钙黏蛋白和抗凋亡蛋白 Bcl-2 等相互影响形成复杂的调节环路,参与组织细胞间的功能与代谢。综上所述,对 CDX2 的表达调控是一个复杂的过程,它除了上述方式外,还存在目前尚不清楚的调控和作用机制。

4 CDX2 对上皮性肿瘤的表达及诊断的意义

Werling 等^[26]研究了 476 例人体各部分不同肿瘤的 CDX2 抗体的表达情况,发现高水平 CDX2 的表达(3+)几乎是独有地出现在结直肠腺癌中,而中度表达(2+)可出现在胃肠道其他部位的腺癌中。除膀胱腺癌和卵巢黏液腺癌有少量表达外,来源于胃肠道之外的肿瘤中 CDX2 表达极其罕见。而在原发性卵巢癌、肝癌、肺癌及部位的结直肠癌转移灶的鉴别诊断研究中表明,CDX2 在上述转移性肿瘤鉴别诊断中是一种可靠的、特异的、敏感的免疫组化标志物。CDX2 的高表达率,与消化道腺癌标志的绒毛蛋白(Villin)相比,CDX2 具有更高的特异性和敏感性。其定位于细胞核也减少了内源性生物素的假阳性干扰。

研究发现,CDX2 在神经内分泌癌中表达似乎与组织起源无关^[27]。CDX2 的异位表达使其鉴别诊断价值有一定局限性。故认为,单独 CDX2 用以鉴别某些癌组织是原发癌还是转移癌可能存在一定的风险,需要联合其他抗体才能鉴别。例如有研究者用 TTF-1 (thyroid transcription factor 1) 和 CDX2 联合鉴别肺的原发癌和胃肠道的转移癌,前者是肺原发癌的

特异性抗体^[28]。

作为胃肠道特异性最高的基因及抗体,CDX2 能诱导肠上皮黏膜的恶性转变以及在正常黏膜、炎症区、腺瘤和腺癌等不同组织区域有着非常明显的差异表达,这对于指导肠源性肿瘤的诊断、鉴别、治疗和判断预后等有积极的临床意义。此外,随着肿瘤抑制基因研究的进一步深入,为恶性肿瘤的基因治疗展示了灿烂的前景。CDX2 作为一种可能的肠源性肿瘤抑制基因,毫无疑问会对肠道恶性肿瘤的治疗带来福音。

参考文献:

- [1] Drummond F, Putt W, Fox M, *et al.* Cloning and chromosome assignment of the human CDX2 gene [J]. *Ann Hum Genet*, 1997, 61 (5):393 - 400.
- [2] Hinoi T, Tani M, Lucas PC, *et al.* Loss of CDX2 expression and microsatellite instability are prominent features of large cell minimally differentiated carcinomas of the colon [J]. *Am J Pathol*, 2001, 159 (6): 2239 - 2248.
- [3] Li MK, Folpe AL. CDX-2, a new marker for adenocarcinoma of gastrointestinal origin [J]. *Adv Anat Pathol*, 2004, 11 (2): 101 - 105.
- [4] Choi BJ, Kim CJ, Cho YG, *et al.* Altered expression of CDX2 in colorectal cancers [J]. *APMIS*, 2006, 114 (1): 50 - 54.
- [5] Benahmed F, Gross I, Guenot D, *et al.* The microenvironment controls CDX2 homeobox gene expression in colorectal cancer cells [J]. *Am J Pathol*, 2007, 170 (2): 733 - 744.
- [6] Kaimaktchiev V, Diruhofer S, Sauter G, *et al.* The homeobox intestinal differentiation factor CDX2 is selectively expressed in gastrointestinal adenocarcinomas [J]. *Mod Pathol*, 2004, 17 (11): 1392 - 1399.
- [7] Lynch JP, Silberg DG. To differentiate or proliferate? The interaction between PI3K/PTEN and CDX2 [J]. *Gastroenterology*, 2002, 123 (4): 1395 - 1397.
- [8] Mutoh H, Sakurai S, Satoh K, *et al.* Development of gastric carcinoma from intestinal metaplasia in CDX2-transgenic mice [J]. *Cancer Res*, 2004, 64 (21): 7740 - 7747.
- [9] Eda A, Osawa H, Satoh K, *et al.* Aberrant expression of CDX2 in Barrett's epithelium and inflammatory esophageal mucosa [J]. *J Gastroenterol*, 2003, 38 (1): 14 - 22.
- [10] Bai YQ, Yamamoto H, Akiyama, *et al.* Ectopic expression of homeodomain protein CDX2 in intestinal metaplasia and carcinomas of the stomach [J]. *Cancer Lett*, 2002, 176 (1): 47 - 55.
- [11] Dang LH, Chen F, Ying C, *et al.* CDX2 tumorigenic potential in the human colon cancer lines lovo and sw48 [J]. *Oncogene*, 2006, 25 (5): 2264 - 2272.
- [12] Soubeyran P, Mallo GV, Moucadel V, *et al.* Overexpression of CDX1 and CDX2 homeogenes enhances expression of the HLA-I in HT-29 cells [J]. *Mol Cell Biol Res Commun*, 2000, 3 (5): 271 - 276.
- [13] Chawengsaksophak K, James R, Hammond VE, *et al.* Homeosis and intestinal tumours in CDX2 mutant mice [J]. *Nature*, 1997, 386 (6620): 84 - 87.
- [14] Bai YQ, Miyake S, Iwai T, *et al.* CDX2, a homeobox transcription factor upregulates transcription of the p21/wAF1/CIP1 gene. *Oncogene* [J]. 2003, 22 (39): 7942 - 7949.
- [15] Guo RJ, Edward Huang E, Ezaki T, *et al.* CDX1 Inhibits Human Colon cancer Cell Proliferation by Reducing 3-catenin/TCF Transcriptional Activity [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279 (35): 36865 - 36875.
- [16] Lynch JP, Silberg DG. To differentiate or proliferate? The interaction between P13K/PTEN and CDX2 [J]. *Gastroenterology*, 2002, 123 (4): 1395 - 1397.
- [17] Kim SP, Park JW, Lee SH, *et al.* Homeodomain Protein CDX2 Regulates COX2 Expression in colorectal cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 315: 93 - 99.
- [18] 汪斐,莫焯,周世权,等. COX2 和 HER2 在结直肠癌中的表达及其意义 [J]. *中国普通外科杂志*, 2007, 16 (7): 693 - 694.
- [19] Mutoh H, Hayakawa H, Sakamoto H, *et al.* Homeobox protein CDX2 reduces Cox-2 transcription by inactivating the DNA-binding capacity of nuclear factor-kappaB [J]. *Gastroenterol*, 2007, 42 (9): 719 - 729.
- [20] Houde M, Laprise P, Jean D, *et al.* Intestinal epithelial cell differentiation involves activation of P38 Mitogen-activated protein kinase that regulates the homeobox transcription factor CDX2 [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276 (24): 21885 - 21894.
- [21] Yamamoto H, Bai YQ, Yuasa Y. Homeodomain protein CDX2 regulates goblet-specific MUC2 gene expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 300 (4): 813 - 818.
- [22] Liu Q, Teh M, Ito K, *et al.* CDX2 expression is progressively decreased in human gastric intestinal metaplasia, dysplasia and cancer [J]. *Mod Pathol*, 2007, 20 (12): 1286 - 1297.
- [23] Hinoi T, Lucas PC, Kuick R, *et al.* CDX2 regulates liver intestine-cadherin expression in normal and malignant colon epithelium and intestinal metaplasia [J]. *Gastroenterology* 2002, 123 (5): 1565 - 1577.
- [24] Kawai H, Tomii K, Toyooka S, *et al.* Promoter methylation downregulates CDX2 expression in colorectal carcinomas [J]. *Oncol Rep*, 2005, 13 (3): 547 - 551.
- [25] Qualtrough D, Hinoi T, Fearon E, *et al.* Expression of CDX2 in normal and neoplastic human colon tissue and during differentiation of an in vitro model system [J]. *Gut*, 2002, 51 (2): 184 - 192.
- [26] Werling RW, Yaziji H, Bacchi CE, *et al.* CDX2, a Highly sensitive and specific marker of adenocarcinomas of intestinal origin: An immunohistochemical survey of 476 primary and metastatic carcinomas [J]. *Am J Surg Pathol*, 2003, 27 (3): 303 - 310.
- [27] Barbareschi M, Roldo C, Zamboni G, *et al.* CDX-2 homeobox gene product expression in neuroendocrine tumors: its role as a marker of intestinal neuroendocrine tumors [J]. *Am J Surg Pathol*, 2004, 28 (9): 1169 - 1176.
- [28] Saqi A, Alexis D, Remotti F, *et al.* Usefulness of CDX2 and TTF-1 in differentiating gastrointestinal from pulmonary carcinoids [J]. *Am J Clin Pathol*, 2005, 123 (3): 394 - 404.