

本文引文格式:覃泽邦,韦花媚,浦润. Fascin-1 的生物学特性及其在肝细胞癌中的研究进展[J].
右江民族医学院学报,2021,43(5):669-671.

【综述与讲座】

Fascin-1 的生物学特性及其在肝细胞癌中的研究进展

覃泽邦¹, 韦花媚², 浦润²

(1. 右江民族医学院研究生学院, 广西 百色 533000;
2. 右江民族医学院附属医院, 广西 百色 533000)

摘要: 肝细胞癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一, 手术治疗是目前最有效的方式, 但早期转移及复发的难题长期以来一直无法解决。Fascin-1 是一种肌动蛋白结合蛋白, 在许多种人类癌症中表达, 但在人类正常的上皮组织中不表达或低表达, Fascin-1 能促进癌细胞丝状足形成、迁移和侵袭, 是一种具有攻击性、转移性的生物标志物, 有望成为解决肝癌早期转移及复发问题的治疗靶点。

关键词: 癌, 肝细胞; Fascin-1; 转移复发; 生物学特征

中图分类号: R735.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2021)05-0669-03
doi: 10.3969/j.issn.1001-5817.2021.05.021

作为最常见的恶性肿瘤之一的肝细胞癌, 我国患者占 50% 以上, 严重威胁患者的生命健康安全, 手术切除肿瘤是目前最有效的治疗方式^[1]。随着临床医学工作者对肝癌认识不断加深、手术方式的不断改良、治疗理念的进步, 肝细胞癌的手术切除率得到明显提高, 但肝细胞癌的早期转移及高复发率极大地影响了治疗效果, 即使术后联合靶向药物、免疫药物等, 治疗效果仍不理想, 术后复发率仍高, 5 年总生存率很低^[1]。研究肝细胞癌复发及转移等相关的关键分子和信号通路, 对肝细胞癌的临床治疗有重要意义。近年来, Fascin-1 对肝细胞癌发生发展的影响已受到医学研究者的高度重视, 希望其能成为治疗肝细胞癌复发及转移的靶点。现就 Fascin-1 的相关研究进展作一综述。

1 Fascin-1 概述

1.1 Fascin-1 的概念、结构和分布 Fascin-1 是一种肌动蛋白结合蛋白, 又名成束蛋白, 是构成细胞骨架的一部分, 而细胞骨架能改变细胞膜结构, 在降低细胞间稳定的同时, 还增加细胞的运动能力, 从而增强细胞的侵袭转移, 导致很多恶性肿瘤发生早期的转移及术后复发。Fascin-1 属于 Fascin 基因家族的一员, 该基因家族最早由 Bryan 等^[2]在海胆卵母细胞质中发现, 是一个分子量约为 55 kDa 的球形单体, 含有 4 个串联的 β -三叶草样结构域, 并已证明这种结构排列在与 F-actin 交联中起关键作用^[3]。Fascin 是一个基因家族, 通

过基因序列的复制进行扩增, 目前发现共编码有 Fascin-1、Fascin-2 和 Fascin-3 三种类型。Fascin-1 是目前研究最广泛同时也是功能最重要的一种 Fascin, 它广泛表达于正常间叶组织和神经组织中, 在正常上皮组织不表达或弱表达, 但在人类癌症组织中表达上调, Fascin-2 在视网膜感光细胞特异性表达, Fascin-3 在睾丸中特异性表达, 后两者在人体的作用研究较少, 仍有很多机制尚不清楚^[4]。

1.2 Fascin-1 的生物学功能 在人类正常组织中, Fascin-1 有两个肌动蛋白结合位点, Fascin-1 最重要的功能是通过这两个位点与 F-actin 结合并连接成微丝束, 该微丝束有序、平行, 同时, Fascin-1 作为主要的肌动蛋白结合蛋白, 可参与以肌动蛋白为核心的细胞膜突出物的形成, 这些结构的形成在细胞黏附、转移和侵袭中发挥重要作用^[5-6]。在正常人体的胚胎发育、创伤愈合等重要生理过程中, Fascin-1 都呈高表达。李雪鹏等^[7]发现脊髓损伤修复过程中 Fascin-1 呈高表达, 但无法明确其是否是关键通路的因子。丝状伪足是细胞能够侵袭转移的重要结构, 在体外细胞的研究中发现, 肌动蛋白微丝的高效集结成束对丝状伪足的形成至关重要, 紧密平行的肌动蛋白束对丝状伪足的稳定是必须的^[8]。Fascin-1 在丝状伪足中聚集, 并且特异性的定位于丝状伪足的整个全长, 为丝状伪足提供稳定性, 并且 Fascin-1 动态循环可有效协调丝状伪足中

基金项目: 广西自然科学基金项目(2020GXNSFAA259019); 2020 年度广西高校中青年教师科研基础能力提升项目(桂教科研[2020]1 号)

第一作者简介: 覃泽邦(1995-), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 肝癌的基础与临床, E-mail: qzb15673@163.com

通讯作者简介: 浦润(1966-), 男, 硕士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 肝癌的基础与临床, E-mail: pujianym@163.com

肌动蛋白微丝束的伸展和结合,从而增强了细胞转移的能力^[9]。侵袭性伪足中含有由 Arp2/3 复合物和形成素组装成的高动力肌动蛋白,还含有膜运输装置,如动力蛋白、皮动蛋白^[10]。Fascin-1 是侵袭性伪足的整体性构件,在稳定侵袭性伪足的肌动蛋白中发挥重要作用,可增加伪足的侵袭性,蛋白激酶 C 可通过与其在 Fascin-1 上的结合位点结合,使 Fascin-1 磷酸化,从而可以间接调控侵袭性伪足的形成^[11]。

1.3 Fascin-1 在正常组织的表达 Fascin-1 首先在棘皮动物中被发现,主要位于体腔细胞的突起、卵母细胞的微绒毛和海星的精子头部^[12]。De Arcangelis A 等^[13]对小鼠胚胎研究发现,在小鼠胚胎发育的过程中,Fascin-1 的表达根据时间进程,在不同的组织中表达是不相同的,最先在神经上皮表达,后面在间叶组织也表达,这可能与胚胎的生长发育的顺序有相关性,而在相关的研究中发现人类的胚胎和正常组织中也存在相似的表达^[14]。

2 Fascin-1 与肿瘤发生发展的关系

2.1 Fascin-1 在肿瘤细胞中的表达 Fascin-1 作为肌动蛋白调控蛋白,在不同组织中表达不相同,影响其表达的具体因素尚不清楚,主要表达在神经和间叶组织中,例如神经细胞和微血管内皮细胞。相关实验研究提示,Fascin-1 的表达在很多恶性肿瘤细胞中是相似的,都呈现较高的表达水平,对临床评估预后、复发等有一定作用^[15]。Wang CQ 等^[16]发现,Fascin-1 是在三阴性乳腺癌中高表达,可作为三阴性乳腺癌的诊断指标。李菊明等^[17]研究发现 Fascin-1 与软骨肉瘤恶变的发生发展过程密切相关,并且 Fascin-1 表达水平越高,软骨肉瘤的分化程度越低。结直肠癌恶性肿瘤发展快、易转移,通过对瘤组织进行检测发现,Fascin-1 是高表达的,同时与患者预后相关,可能是独立危险因素之一^[18]。赵青等^[19]研究发现 Fascin-1 与肺癌的发生发展及不良预后密切相关。苏宝威等^[20]研究发现 Fascin-1 对肝内胆管细胞癌转移有密切关系。林跃丰等^[21]进行体外肝癌细胞实验研究发现,抑制 Fascin-1 表达时会引起肌动蛋白微丝的破坏,这可能不仅抑制肝癌细胞增殖,还通过影响细胞活动能力而减少肝癌细胞的转移。Wang YF 等^[22]发现,体外细胞使用抗转移性 Fascin-1 抑制剂 NP-G2-044 后可抑制肿瘤细胞的转移,同时还可减少某些特定亚型癌症的生长。恶性肿瘤具有快速增殖、转移的特征,而 Fascin-1 在常见的恶性肿瘤中均呈高表达,说明其有可能在恶性肿瘤的生长、转移的部分或全部过程起作用。

2.2 Fascin-1 在肿瘤细胞中的调节机制 许多研究发现,在肿瘤组织中,Fascin-1 表达受多种分子机制和信号通路的调控。Fascin-1 被上游因子调控的,也可调控下游因子,如 Lee MK 等^[23]在体外细胞实验发

现,IL- β 可使 Fascin-1 表达增多;而 Kang JX 等^[24]研究发现 Fascin-1 可通过调节河马途径诱导黑色素瘤的发生和干细胞化。还有学者研究发现,细胞外囊泡是肿瘤细胞真正的侵入性结构,而 Fascin-1 对该结构也具有一定的调节作用^[25]。Fascin-1 表达的调控可发生在转录水平,也可发生在转录后水平。蛋白激酶 C 可通过与 Fascin-1 中 9 位丝氨酸位点结合,使其磷酸化,进而调控 Fascin-1 与肌动蛋白的结合能力^[26]。近年来,研究还发现 MicroRNA(miRNA)可以对 Fascin-1 转录后水平进行调控,如 miR-133a/b, miR-143 和 miR-145 均可调控 Fascin-1 的表达。Urdinez J 等^[27]报道了在软骨瘤中,miR-143/145 可起抑制作用,并证实至少部分抑制作用是通过调节 Fascin-1 基因来实现的。

3 Fascin-1 在肝细胞癌中研究进展

在体外试验研究中,林跃丰等^[21]通过小干扰 RNA(small interfering RNA, siRNA)抑制人肝癌细胞 HepG2 中 Fascin-1 的表达,实验结果表明,siRNA 干扰 72h,肝癌细胞的增殖被显著抑制,同时导致细胞微丝结构呈絮状,部分细胞变小。Fascin-1 表达下调可能破坏了细胞骨架结构的完整性,表明 Fascin-1 与细胞骨架结构重建有很大关系。Gkretsi V 等^[28]研究发现,癌细胞侵袭、转移能力与黏附能力有关,而 Fascin-1 可通过损耗有抑制附着功能的结构蛋白,从而使癌细胞黏附能力变强,说明 Fascin-1 可间接促进癌细胞转移。Iguchi T 等^[29]对 137 例确诊为肝细胞癌患者进行研究,使用免疫组化方法检验 Fascin-1 在正常肝脏及肿瘤组织中的表达,结果表明,正常肝脏中极少表达,被定为 Fascin-1 阳性共有 23 例。发现具有 Fascin-1 免疫反应性的肿瘤细胞呈散在或局部分布,这意味着在整个肝癌组织中,癌细胞的特性是变化不定的,这些细胞的特性可能导致癌细胞出现侵袭转移等演变。同时比较了 Fascin-1 阳性和 Fascin-1 阴性组的临床病理结果,发现 Fascin-1 阳性组比 Fascin-1 阴性组甲胎蛋白(AFP)值更高,肿瘤分化程度更低,更易发生门静脉侵袭、胆管侵袭和肝内转移,总生存率更低,这提示了肝细胞癌发生早期侵袭、转移的某些关键通路或分子影响了 Fascin-1 的表达或两者相互影响促进。Huang XD 等^[30]通过免疫组化检测研究 77 例肝细胞癌和 7 例正常肝组织中 Fascin-1 表达,分析 Fascin-1 与患者临床病理参数和生存时间之间的关系,结果表明,正常肝细胞中 Fascin-1 的表达同样很少,而在癌组织中表达很多,并且高表达,在所研究的病例中,Fascin-1 阳性 47 例,Fascin-1 阴性 30 例,在 7 个正常肝脏样本中,1 例为 Fascin-1 阳性,6 例为阴性,表达差异是有统计学意义的,说明 Fascin-1 与肝细胞癌组织学类型、转移、肿瘤分期和术后患者生存时间密切相关。

4 展望

肝细胞癌一直是人们在生命健康道路上需要战胜的重大挑战,治疗上主要采用外科手术切除为主,但总体治疗效果仍差。Fascin-1 是许多恶性肿瘤疾病预后的独立危险因素,有望成为肝细胞癌术后预后评估的生物指标之一,能够指导临床治疗,降低术后复发率。目前我们对 Fascin-1 在肿瘤发生发展的具体作用仍不清楚,Fascin-1 有可能是某些通路的产物,也有可能是某些通路关键的分子,还需要更多更深入的研究。

参考文献:

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] Bryan J, Kane RE. Separation and interaction of the major components of sea urchin actin gel[J]. *J Mol Biol*, 1978, 125(2): 207-224.
- [3] 文晓荣, 王娟, 安春红, 等. 噻唑类 Fascin 蛋白抑制剂的 3D-QSAR 研究[J]. *计算机与应用化学*, 2016, 33(8): 886-890.
- [4] 步明强. 缺氧通过 HIF-1 α -fascin-1 环路促进下咽鳞癌侵袭和转移的机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2020.
- [5] 赵振亚, 王博. Fascin 与肿瘤关系的研究进展[J]. *中国保健营养*, 2018, 28(31): 56.
- [6] Ma Y, Reynolds LE, Li A, et al. Fascin 1 is dispensable for developmental and tumour angiogenesis[J]. *Biol Open*, 2013, 2(11): 1187-1191.
- [7] 李雪鹏, 杨小玉. 脊髓损伤后肌成束蛋白(FSCN1)的表达与功能分析[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2020, 7(25): 29, 33.
- [8] Gallop JI. Filopodia and their links with membrane traffic and cell adhesion[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 102: 81-89.
- [9] Vignjevic D, Kojima S, Aratyn Y, et al. Role of fascin in filopodial protrusion[J]. *J Cell Biol*, 2006, 174(6): 863-875.
- [10] Ideses Y, Brill-Karniely Y, Haviv L, et al. Arp2/3 branched actin network mediates filopodia-like bundles formation in vitro[J]. *PLoS One*, 2017, 3(9): e3297.
- [11] Li A, Dawson JC, Forero-Vargas M, et al. The Actin-Bundling Protein Fascin Stabilizes Actin in Invadopodia and Potentiates Protrusive Invasion[J]. *Curr Biol*, 2010, 20(4): 339-345.
- [12] Kane RE. Preparation and Purification of Polymerized Actin from Sea Urchin Egg Extracts[J]. *J Cell Biol*, 1975, 66(2): 305-315.
- [13] De Arcangelis A, Georges-Labouesse E, Adams JC. Expression of fascin-1, the gene encoding the actin-bundling protein fascin-1, during mouse embryogenesis[J]. *Gene Expr Patterns*, 2004, 4(6): 637-643.
- [14] Gomaa W, Al-Maghrabi H, Al-Attas M, et al. Fascin expression in urinary bladder urothelial carcinoma correlates with unfavourable prognosis[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(10): 3901-3907.
- [15] 陈滔, 周伟, 廖悦华, 等. Fascin 和 Galectin-3 在大肠癌中的表达及临床意义[J]. *中国医药科学*, 2020, 10(16): 11-14, 35.
- [16] Wang CQ, Tang CH, Chang HT, et al. Fascin-1 as a novel diagnostic marker of triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Med*, 2016, 5(8): 1983-1988.
- [17] 李菊明, 马益民, 韦永中. 软骨肉瘤组织中 Fascin 蛋白的水平变化及临床意义[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2017, 24(8): 935-938.
- [18] 孔凡良, 胡丽霞, 李成发, 等. Fascin-1 蛋白在结直肠癌中的表达及其临床意义[J]. *重庆医学*, 2016, 45(11): 1519-1521, 1525.
- [19] 赵青, 倪泽旭, 郑金花, 等. Fascin 蛋白在肺腺癌中的表达及临床意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(2): 236-239.
- [20] 苏宝威, 白明辉, 刘海潮. Fascin-1 在肝内胆管细胞癌中的表达及意义[J]. *广东医学*, 2019, 40(8): 1091-1094.
- [21] 林跃丰, 黄铿, 谢扬, 等. 肌成束蛋白-1 表达对肝癌细胞增殖及细胞骨架的影响[J]. *山西医药杂志*, 2014, 43(19): 2255-2257.
- [22] Wang YF, Zhang J, Huang XY. Anti-Metastasis Fascin Inhibitors Decrease the Growth of Specific Subtypes of Cancers[J]. *Cancers(Basel)*, 2020, 12(8): 2287.
- [23] Lee MK, Park JH, Gi SH, et al. IL-1 β Induces Fascin Expression and Increases Cancer Invasion[J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(11): 6127-6132.
- [24] Kang JX, Wang J, Yao Z, et al. Fascin induces melanoma tumorigenesis and stemness through regulating the Hippo pathway[J]. *Cell Commun Signal*, 2018, 16(1): 37.
- [25] Beghein E, Devriese D, Van Hoey E, et al. Cortactin and fascin-1 regulate extracellular vesicle release by controlling endosomal trafficking or invadopodia formation and function[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 15606.
- [26] Otani T, Ogura Y, Misaki K, et al. IKK ϵ inhibits PKC to promote Fascin-dependent actin bundling[J]. *Development*, 2016, 143(20): 3806-3816.
- [27] Urdinez J, Boro A, Mazumdar A, et al. The miR-143/145 Cluster, a Novel Diagnostic Biomarker in Chondrosarcoma, Acts as a Tumor Suppressor and Directly Inhibits Fascin-1[J]. *J Bone Miner Res*, 2020, 35(6): 1077-1091.
- [28] Gkretsi V, Bogdanos DP. Fascin-1 depletion from hepatocellular carcinoma cells inhibits migfilin and vasodilator-stimulated phosphoprotein expression and enhances adhesion[J]. *Hepatoma Research*, 2016, 2(2): 42-46.
- [29] Iguchi T, Aishima S, Umeda K, et al. Fascin expression in progression and prognosis of hepatocellular carcinoma[J]. *J Surg Oncol*, 2009, 100(7): 575-579.
- [30] Huang XD, Ji J, Xue H, et al. Fascin and cortactin expression is correlated with a poor prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 24(6): 633-639.