

- 抗体阳性输卵管炎性不孕的临床研究[J]. 中医临床研究, 2014, 18(3): 109-111.
- [3] MILES S M, HARDY B L, MERRELL D S. Investigation of the microbiota of the reproductive tract in women undergoing a total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy[J]. Fertil Steril, 2017, 107(3): 813-820.
- [4] REVZIN M V, MATHUR M, DAVE H B, et al. Pelvic inflammatory disease: multimodality imaging approach with clinical-pathologic correlation [J]. Radiographics, 2016, 36(5): 1579-1596.
- [5] JEFFERSON W N, PADILLA-BANKS E, PHELPS J Y. Neonatal phytoestrogen exposure alters oviduct mucosal immune response to pregnancy and affects preimplantation embryo development in the mouse[J]. Biol Reprod, 2012, 87(1): 1-10.
- [6] KAMALAKANNAN V, KIRTHIKA S, HARIPRIYA K, et al. Wolbachia heat shock protein 60 induces pro-inflammatory cytokines and apoptosis in monocytes in vitro[J]. Microbes Infect, 2012, 14(7/8): 610-618.
- [7] ABUZEID O, YIP M, HEBERT J, et al. Laparoscopy is the gold standard for the diagnosis of subtle fimbrial pathology, peritubal and periovarian adhesions[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2016, 23(7): 239-240.
- [8] 李菲飞. 宫腔镜下输卵管插管通液术在输卵管性不孕症治疗中的临床应用分析[J]. 实用预防医学, 2013, 20(5): 591-592.
- [9] 黄玉梅, 罗鸣, 李芬芳, 等. 宫腔镜与腹腔镜联合治疗输卵管性不孕的临床分析[J]. 中国现代医生, 2013, 51(23): 44-46.
- [10] 陈小辉. 宫腹腔镜联合治疗输卵管性不孕的分析[J/CD]. 临床医药文献电子杂志, 2016(34): 22-23.
- [11] DE SILVA P M, CHU J J, GALLOS I D, et al. Fallopian tube catheterization in the treatment of proximal tubal obstruction: a systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod, 2017, 32(4): 836-852.
- [12] 韩璐, 孙玲. 中西医结合治疗输卵管炎性阻塞性不孕 132 例分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(8): 258-259.
- [13] 曾新. 中西医结合治疗输卵管炎 127 例[J]. 河南中医, 2015, 35(10): 2486-2487.
- [14] 陈丹纯. 中药内外合治输卵管炎性不孕疗效观察及对模型大鼠影响[D]. 广州: 广东中医药大学, 2014.
- [15] 卫爱武, 王少博. 四联外治法结合理气活血汤对气滞血瘀型输卵管炎性不孕的疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 8(23): 1434-1435.
- [16] LEE J, HEO S, JEONG E. Successful spontaneous conception and live birth in a woman with an extremely low level of anti-Müllerian hormone who received korean herbal medicine (Bogungsamul-Tang): A case report[J]. Explore, 2017, 13(3): 218-221.
- [17] 杜献玲. 腹腔镜联合中药治疗输卵管炎性不孕的疗效分析[J]. 中国医药指南, 2015(20): 150-151.
- [18] 李莉, 刘耿华, 卢如玲. 中药联合宫腹腔镜治疗 H-HSP60 抗体阳性输卵管炎性不孕的临床研究[J]. 中医临床研究, 2014, 6(18): 109-111.
- [19] 张宗蔚. 针药联合治疗输卵管阻塞性不孕患者腹腔镜术后的临床疗效观察[D]. 南京: 南京中医药大学, 2013.
- [20] 牛柳霞. 中药联合腹腔镜手术对输卵管炎性不孕患者血清 IL-6, ICAM-1 及临床疗效的影响[D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
- [21] KANG J L, XIA W, HE Q Y. Clinical study on treatment of oviduct obstruction by integrative traditional Chinese and Western medicine [J]. Zhongguo Zhong-Xiyi Jiehe Zazhi, 2003, 21(6): 416-418.
- [22] 王晓燕. 化瘀通络方联合腹腔镜手术对输卵管性不孕患者临床疗效评价[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [23] 刘恒炼, 翁双燕, 张园, 等. 中药多途径辅助治疗对输卵管炎性不孕患者的疗效及血清炎症因子的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(9): 1034-1037.
- [24] 孙阳珍. 中西医结合治疗输卵管阻塞不孕症 306 例[J]. 陕西中医, 2005, 26(5): 399-400.
- [25] 李淑兰, 林玲. 输卵管炎性不孕宫腹腔镜术后辅以中药治疗的临床疗效观察[J]. 中国民间疗法, 2014, 22(6): 33-34.

(收稿日期: 2017-08-17 修回日期: 2017-11-08)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2018.06.040

## Rho/ROCK 通路在肿瘤转移中的作用及靶向治疗研究进展\*

苏立<sup>1</sup>, 李炯<sup>2</sup>综述, 徐健众<sup>1△</sup>审核

(重庆市中医院: 1. 肿瘤科; 2. 呼吸科 400021)

[关键词] 肿瘤转移; Rho/ROCK; 靶向治疗

[中图分类号] R73.37

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)06-0842-04

肿瘤转移是导致恶性肿瘤患者死亡的主要原因, 因此成为

当前肿瘤性疾病临床诊治中的难点和挑战。不同组织来源、病

\* 基金项目: 重庆市卫生和计划生育委员会医学科研重点项目(2013-1-037)。 作者简介: 苏立(1979-), 副主任医师, 博士, 研究方向为肿瘤学。 △ 通信作者, E-mail: 1546820026@qq.com。

理类型的肿瘤在转移过程中其驱动基因、微环境信号、遵循的解剖路径各不相同,转移机制的复杂性和异质性给防控肿瘤转移带来巨大困难。但不同肿瘤在侵袭转移中也存在一些共同的细胞事件,共用一些分子通路。细胞的迁移运动就是各种肿瘤转移中共有的细胞事件。靶向细胞运动及其中关键的分子或信号通路,有可能成为多种肿瘤转移防治的有效策略<sup>[1]</sup>。Rho GTPase 家族作为调控细胞骨架和细胞运动的重要分子家族被深入研究,该家族及相关信号通路在肿瘤侵袭转移中的作用也逐渐被揭示。近年来随着各种 Rho 信号通路抑制剂的发现,尤其是靶向 Rho 下游主要效应分子 ROCK 的多种抑制剂的研制成功,靶向 Rho/ROCK 信号通路成为抑制肿瘤转移研究中的热点之一。本文拟简要介绍 Rho/ROCK 信号通路的组成及特点,重点综述该信号通路在肿瘤中的异常,肿瘤转移中的作用及针对 Rho/ROCK 信号通路靶向治疗的现状及研究进展。

## 1 Rho/ROCK 信号通路概述

Rho GTPase 家族是属于 Ras GTPase 超家族的信号传导蛋白,1985 年在无脊椎动物中作为 Ras 的同系物(Ras homology)被发现并得名<sup>[2]</sup>。目前已知哺乳动物的 Rho GTPase 家族包含 22 个成员,这些信号蛋白通过在活化(与 GTP 结合)与失活(与 GDP 结合)两种状态间切换,作为分子开关负责多种胞内信号的传导,通过调控细胞骨架的改构,从而影响细胞形态、运动、极性及细胞分裂和增殖等多种重要的细胞事件。Rho GTPase 中研究得最多的是 Rho(A、C)、Rac(1、2、3)和 Cdc42。Rho 相关鸟核苷酸交换因子(guanine nucleotide exchange factors, GEFs)介导 Rho GTPase 和 GTP 结合使之活化,相反 Rho 相关 GTP 酶激活蛋白(GTPase-activating proteins, GAPs)水解 GTP 成为 GDP 使其失活<sup>[3]</sup>。通常认为:Rac1 介导细胞板状伪足的生成,Cdc42 诱导丝状伪足形成,而 Rho 亚家族主要促进应力纤维的形成,肌动蛋白收缩并介导细胞阿米巴样的迁移<sup>[4]</sup>。

RhoA 和 RhoC 的下游主要效应分子是 Rho 相关激酶(Rho-associated coiled-coil kinase, ROCK)。ROCK 家族为丝苏氨酸蛋白激酶,包含 2 个成员:ROCK1 和 ROCK2,两者在蛋白结构上高度同源,因此其作用底物也相互重叠。活化的 RhoA 或 RhoC 激活 ROCK1/2,后者可直接磷酸化肌球蛋白轻链(myosin light chain, MLC);或抑制性磷酸化肌球蛋白磷酸酶(myosin phosphatase)亚单位 MYPT1,从而间接增强 MLC 的磷酸化;也可通过磷酸化激活 LIMK1/2(LIM domain kinase 1/2)使其下游底物 cofilin 被磷酸化抑制,进而阻断 cofilin 对肌动蛋白丝的切割作用。通过上述多种机制,活化的 ROCK1/2 总的作用是稳定肌动蛋白丝,增强其张力,从而调节细胞运动、形态、极性和收缩力<sup>[5]</sup>。因此抑制 ROCK 活性可以减弱细胞运动,提示 Rho/ROCK 信号通路可以作为抑制肿瘤转移的靶点。

## 2 Rho/ROCK 信号通路在肿瘤中的异常

人类肿瘤中 Rho/ROCK 信号通路在多个层面上存在着异常,包括基因异常、表达异常及信号通路活性调控的异常。Rho/ROCK 通路异常与肿瘤的发生、发展关系密切,并且与患者疾病的严重程度及预后相关。

**2.1 肿瘤中 Rho/ROCK 信号通路的基因异常** 关键基因遗传上的突变是肿瘤发生的重要机制之一,Rho/ROCK 通路的

基因异常在众多肿瘤中被发现。近期肿瘤全基因组测序结果显示:在弥漫型胃癌中约 25% 的病例具有 RhoA 基因的重复性突变,突变热点集中在 RhoA 鸟苷酸结合域周围的 Tyr42 和 Arg5,这些突变可能增强了 RhoA 的活性<sup>[6]</sup>。同时胃癌的某些病理类型也富含 Rho 相关 GTP 酶激活蛋白(GAPs)的突变<sup>[7]</sup>。此外 RhoA 基因突变还常见于头颈部癌<sup>[8]</sup>、多种淋巴瘤<sup>[9-10]</sup>。作为 RhoA/C 下游主要效应分子的 ROCK 基因在肿瘤中突变也很常见,现在已经发现约有 600 余种 ROCK1/2 基因的体细胞基因突变。比如发现在肺腺癌中 ROCK1 的外显子倍增<sup>[11]</sup>,而 ROCK2 基因突变在非小细胞肺癌病例中同样占到很高的比例<sup>[12]</sup>,在周围神经鞘瘤中也发现了 ROCK2 基因拷贝数的增加和转录的增强<sup>[13]</sup>。这些 ROCK 基因的突变被认为与肿瘤的发生和恶性侵袭能力增强有关,但其他的 ROCK1/2 基因突变对肿瘤发生、发展的意义尚待明确。

**2.2 肿瘤中 Rho/ROCK 通路的表达异常** 很多人类肿瘤中都发现了 Rho/ROCK 信号通路成分的表达异常,这些肿瘤包括肺癌、结直肠癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、头颈部鳞癌、睾丸癌等<sup>[14-15]</sup>,通常认为 Rho/ROCK 通路的高表达与患者预后不良相关。如在结直肠癌中通过组织芯片的免疫组化检测发现癌组织中 ROCK1 的表达较癌旁组织显著增高,且 ROCK1 蛋白的表达水平与患者的生存期呈负相关<sup>[16]</sup>。卵巢癌中 RhoC 的 mRNA 和蛋白水平较正常组织明显增高,高表达 RhoC 的病例其肿瘤分期晚,分化差<sup>[17]</sup>。迁移能力强的乳腺癌癌细胞中 RhoA 及 ROCK1 表达均增高,而乳腺癌组织中 RhoA 或 ROCK1 异常高表达的患者预后差。GILKES 等<sup>[18]</sup>研究发现缺氧可以在乳腺癌细胞中同时诱导 RhoA 和 ROCK1 的表达,而 RhoA 和 ROCK1 是缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)的直接转录调控的靶基因,肿瘤微环境缺氧信号通过 HIF/RhoA/ROCK1 信号轴增强了癌细胞的迁移能力。在肿瘤内部不同区域 Rho/ROCK 分子表达也存在差异,如在乳腺浸润性导管癌中发现 RhoA 在癌组织边缘的表达高于癌组织中央,而且肿瘤边缘的 ROCK 及 F-actin 的表达均增高<sup>[19]</sup>,这些表达的定位特点反映了在肿瘤侵袭性边缘存在 Rho/ROCK 信号通路的激活。

**2.3 肿瘤中 Rho/ROCK 信号通路的异常激活** 除了表达异常,肿瘤微环境中多种信号可以异常激活 Rho/ROCK 信号通路的活性。比如在微环境中增高的骨形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)信号能在 SMAD4 突变缺失的结直肠癌癌细胞中激活 ROCK 信号通路,诱导肠癌细胞上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)并增强其侵袭迁移能力,使用 ROCK 抑制剂处理肠癌细胞则能阻断 BMP 信号诱导的 EMT 和细胞迁移<sup>[20]</sup>。乳腺癌组织中的缺氧信号在协同上调 RhoA、ROCK1 表达的同时也激活其活性,导致 ROCK 下游底物 MLC 的磷酸化增强,同时激活黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)的活性,共同介导细胞的侵袭迁移<sup>[18]</sup>。雄激素能刺激前列腺癌细胞中的 RhoA 表达并激活其活性<sup>[21]</sup>,而在胰腺癌中表皮生长因子(epithelial growth factor, EGF)能够激活 RhoA/ROCK,ROCK 活化后能反作用于 EGFR 使之胞内失活,形成了一种 Rho/ROCK 反作用于上游信号的负反馈调节机制。

肿瘤细胞中 Rho/ROCK 激活还具有空间上差异性调控的特点。如在乳腺癌中发现核内激活的 ROCK2 与高 HER2、高

Ki67、低雌孕激素受体表达相关,因而预后较差<sup>[22]</sup>。P53 突变的小鼠胰腺导管癌中 RhoA 在癌细胞的前后缘激活,介导细胞迁移,小分子激酶抑制剂达沙替尼(dasatinib)能够抑制 Rho 在细胞的两极激活从而抑制癌细胞的运动<sup>[23]</sup>。而在乳腺癌和脑瘤细胞中 RhoA 特异的鸟苷酸交换因子 Syx,聚集到细胞膜下,在胞膜下激活 RhoA 下游效应分子 Dial 并抑制 ROCK 活性,介导胞内微管结构的改变,从而调控细胞极性并促进细胞定向运动<sup>[24]</sup>。

### 3 Rho/ROCK 信号通路在肿瘤转移各环节中的作用

肿瘤转移是一个多步骤的复杂过程,肿瘤细胞、微环境间质及间质细胞、肿瘤血管都参与其中,每个环节都显著影响转移的最终结果。本文从这几个方面分别介绍 Rho/ROCK 信号通路的作用。

**3.1 肿瘤细胞中 Rho/ROCK 通路的作用** 类似于 Rho/ROCK 信号通路在正常细胞运动中的重要作用,已有相当多的证据表明 Rho/ROCK 通路也是大多数肿瘤细胞运动所必需的,而 ROCK1/2 抑制剂可在多种肿瘤细胞中抑制肿瘤细胞的迁移运动<sup>[4,15]</sup>。EMT 被认为是上皮来源的肿瘤细胞侵入周围组织的起始环节,Rho/ROCK 信号通路也被发现参与肿瘤细胞的 EMT 过程。如 ROCK 介导了微环境中 BMP 信号诱导结肠癌细胞的 EMT 过程<sup>[20]</sup>,而乳腺癌中 RhoA 及 Rho 相关鸟苷酸交换因子均参与了癌细胞的 EMT<sup>[19,25]</sup>。

完成 EMT 后进入间质的肿瘤细胞在其进一步的侵袭过程中,根据所处的周围环境的不同,通常采用两种不同形态的运动模式,即长梭形间质细胞样运动,或者圆形的阿米巴样的运动,这两种运动模式的动态转换是侵袭中的肿瘤细胞适应复杂多变的微环境所需要的,而这一转化过程的调节机制是 Rho/ROCK 和 Rac1 间相互抑制的环路:一方面 Rac1 信号维持细胞的长梭形间质样运动,并抑制 Rho/ROCK 的活性<sup>[4]</sup>;另一方面 Rho/ROCK 信号维持细胞阿米巴样的运动,并通过磷酸化激活 2 种 Rac 特异的 GAP,即 ARHGAP22 和 Fil-GAP<sup>[26]</sup>,灭活 Rac1,从而使细胞运动模式转变为阿米巴样。所以肿瘤细胞在间质中的运动模式取决于 Rac1 和 Rho/ROCK 间的平衡,阻断 Rho/ROCK 信号不仅能直接抑制细胞运动,而且影响癌细胞转换运动方式以适应周围环境的能力。

**3.2 肿瘤间质中 Rho/ROCK 通路的作用** 肿瘤间质及肿瘤间质细胞是影响肿瘤细胞生存、增殖、转移的重要因素。Rho/ROCK 的重要作用也体现在肿瘤间质或肿瘤与其微环境的相互作用中。胆管癌具有丰富的肿瘤间质,并且间质中富含肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast,CAF),通常认为 CAF 由肿瘤细胞募集而来,但具体机制不明。近期研究发现胆管癌细胞通过分泌血小板源性生长因子 D(platelet derivative growth factor D,PDGF-D),经由成纤维细胞膜上的受体 FDGFR- $\beta$  激活其胞内的 Rac1、RhoA 和 Cdc42,进而介导其迁移至肿瘤间质成为 CAF。使用各种 Rho GTPase 抑制剂处理成纤维细胞,都能显著抑制 PDGF-D 诱导的成纤维细胞迁移<sup>[27]</sup>。

肿瘤转移中需要发生细胞外基质(extracellular matrix,ECM)重构。CAF 细胞是调控 ECM 重构的主要细胞,而这一功能依赖于 CAF 中肌动球蛋白的收缩力。和其他细胞一样,CAF 中肌动球蛋白收缩也由 Rho/ROCK 通路调控。研究表明肿瘤微环境中白血病抑制因子(leukemia inhibit factor,LIF)

激活 CAF 中的 JAK/STAT 通路,其中 JAK 激活 Rho/ROCK 来增强肌动球蛋白收缩,以促进 ECM 的重构。同时增强的肌动球蛋白张力和激活的 ROCK 也促进 STAT3 的磷酸化,形成了 CAF 中 JAK-ROCK 的自身正反馈环路,其综合效应是促进 ECM 重构有利于肿瘤细胞侵袭转移<sup>[28-29]</sup>。TGF- $\beta$  通过激活 YAP(yes-associated protein)促使正常成纤维细胞向 CAF 转化,并维持 CAF 促进 ECM 重构的表型,这一过程也依赖于成纤维细胞内肌球蛋白收缩,因此 ROCK 抑制剂能够阻断正常成纤维细胞向 CAF 转化<sup>[30]</sup>。

**3.3 Rho/ROCK 通路在肿瘤细胞侵入血管中的作用** 肿瘤细胞进入血管是转移中的重要环节,近期研究还发现 Rho/ROCK 信号通路调控肿瘤细胞与血管内皮细胞相互作用,并参与肿瘤细胞跨血管壁的运动过程。在前列腺癌细胞中以 RNAi 敲低 RhoC 或 ROCK1/2 都能显著地抑制肿瘤细胞与内皮细胞的黏附,并能抑制前列腺癌细胞诱导的内皮细胞间连接打开的作用。体内实验也证实敲低 RhoC,能显著抑制前列腺癌细胞向免疫缺陷小鼠肺内的转移<sup>[31]</sup>。在肿瘤侵入血管的过程中激活 Rho/ROCK 的可以是微环境中细胞因子信号也可以是肿瘤间质细胞,如化学趋化因子 CXCL12/SDF 诱导的乳腺癌细胞中 RhoA 激活,促进肿瘤细胞向血管黏附并跨血管迁移<sup>[32]</sup>。肿瘤间质中的巨噬细胞在与肿瘤细胞的接触中,也可诱导肿瘤细胞内 RhoA 激活,使之形成富含肌动蛋白的侵袭性伪足,这有利于肿瘤细胞降解基质并穿透血管<sup>[33]</sup>。

研究发现肺癌细胞可以通过激活血管内皮细胞的 Rho/ROCK 通路,诱导内皮细胞的细胞骨架变化从而松散内皮细胞间连接,而凝血酶的刺激也可以使内皮细胞中 Rho/ROCK 活化从而导致血管内皮通透性增加<sup>[4]</sup>。使用 ROCK 抑制剂可以在脑出血动物模型中降低脑血管的通透性,并防止了内皮细胞间紧密连接的减少<sup>[34-35]</sup>,虽然在肿瘤动物模型中尚未进行这样的实验,但可以推测肿瘤性血管内皮细胞中 Rho/ROCK 信号通路也有类似的功能并受到 ROCK 抑制剂的调节。

### 4 Rho/ROCK 信号通路靶向治疗的研究进展

由于 Rho/ROCK 信号通路在肿瘤转移多个环节中的重要作用,研发 Rho/ROCK 的抑制剂用于肿瘤转移分子靶向治疗一直是研究的热点。现有的 Rho/ROCK 抑制剂主要是 ROCK 的抑制剂,早期发现的 ROCK 抑制剂包括 fasudil、Y27632、hydroxyfasudil、H-1152P 等,由于这些抑制剂都是针对 ATP 结合域附近的酶活性区域,所以它们没有 ROCK1/2 的选择性,而且在高浓度时对其他丝苏蛋白激酶如 PKA、PKC 也有抑制作用。新近研发的 ROCK1/2 选择性 ROCK 抑制剂,如 KD-025/SLx-2119,其对 ROCK2 选择性比对 ROCK1 高 200 倍以上<sup>[36]</sup>。

由于 Rho/ROCK 信号通路在血管平滑肌细胞收缩和张力维持中的作用,目前已经有多种 ROCK 抑制剂在控制血压、治疗缺血性血管疾病方面进入了临床试验阶段。与这些非肿瘤领域的进展不同的是,虽然大量的实验性研究已证实 Rho/ROCK 抑制剂在细胞或实验动物中对肿瘤侵袭转移的抑制作用<sup>[37-38]</sup>,但至今仅有 1 种 ROCK 抑制剂,即 AT 13148 在 2012 年获准开始针对进展期实体瘤的临床 I 期试验(ClinicalTrials.gov identifier NCT01585701)。Rho/ROCK 抑制剂在肿瘤临床研究中进展缓慢的原因可能在于:Rho/ROCK 信号通路分布广泛,参与的生理功能复杂,而目前的 ROCK 抑制剂大多

不具备理想的组织或靶点的选择性,人体使用中具有不可预计的不良反应,这限制了该类药物的临床应用。此外目前对 GT-Pase 在肿瘤进展转移中的作用和机制远未阐明,但越来越清楚的事实是药物抑制 Rho/ROCK 信号通路的结果高度取决于肿瘤细胞自身的种类、疾病的状态及肿瘤内微环境,这些复杂性和不确定性给开发治疗肿瘤的 Rho/ROCK 抑制剂也带来了困难<sup>[39-40]</sup>。

综上所述,Rho/ROCK 信号通路作为调控细胞骨架和细胞运动的重要信号系统在肿瘤转移的各个环节都发挥着重要的作用。该通路的遗传异常、异常表达或激活既是人类肿瘤中常见的分子事件,也是导致肿瘤进展转移的重要原因之一。因此 Rho/ROCK 也是抑制肿瘤进展和转移的潜在的分子靶点,目前由于该信号通路认识及相关抑制剂的研发尚不够完善,所以靶向 Rho/ROCK 的策略在肿瘤临床治疗中尚未能实现,不过相信随着研究的深入,新型抑制剂的问世,靶向 Rho/ROCK 会成为防控肿瘤转移的重要方法之一。

#### 参考文献

- [1] WELLS A, GRAHOVAC J, WHEELER S, et al. Targeting tumor cell motility as a strategy against invasion and metastasis[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2013, 34(5): 283-289.
- [2] HALL A. Rho family GTPase[J]. *Biochem Soc Trans*, 2012, 40(6): 1378-1382.
- [3] HODGE R G, RIDLEY A J. Regulating Rho GTPases and their regulators[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17(8): 496-510.
- [4] RODRIGUEZ-HERNANDEZ I, CANTELLI G, BRUCE F, et al. Rho, ROCK and actomyosin contractility in metastasis as drug targets[J]. *F1000Res*, 2016, 5: 783.
- [5] CHIN V T, NAGRIAL A M, CHOU A, et al. Rho-associated kinase signalling and the cancer microenvironment: novel biological implications and therapeutic opportunities [J]. *Expert Rev Mol Med*, 2015, 17(e17): 1-14.
- [6] KAKIUCHI M, NISHIZAWA T, UEDA H, et al. Recurrent gain-of-function mutations of RHOA in diffuse-type gastric carcinoma[J]. *Nat Genet*, 2014, 46(6): 583-587.
- [7] BASS A J, THORSSON V, SHMULEVICH I, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma[J]. *Nature*, 2014, 513(7517): 202-209.
- [8] LAWRENCE M S, STOJANOV P, MERMEL C H, et al. Discovery and saturation analysis of cancer genes across 21 tumour types[J]. *Nature*, 2014, 505(7484): 495-501.
- [9] NAGATA Y, KONTANI K, ENAMI T, et al. Variegated RHOA mutations in adult T-cell leukemia/lymphoma[J]. *Blood*, 2016, 127(5): 596-604.
- [10] SAKATA-YANAGIMOTO M, ENAMI T, YOSHIDA K, et al. Somatic RHOA mutation in angioimmunoblastic T cell lymphoma[J]. *Nat Genet*, 2014, 46(2): 171-175.
- [11] IMIELINSKI M, BERGER A H, HAMMERMAN P S, et al. Mapping the hallmarks of lung adenocarcinoma with massively parallel sequencing [J]. *Cell*, 2012, 150(6): 1107-1120.
- [12] LIU P, MORRISON C, WANG L, et al. Identification of somatic mutations in non-small cell lung carcinomas using whole-exome sequencing [J]. *Carcinogenesis*, 2012, 33(7): 1270-1276.
- [13] UPADHYAYA M, SPURLOCK G, THOMAS L, et al. Microarray-based copy number analysis of neurofibromatosis type-1 (NF1)-associated malignant peripheral nerve sheath tumors reveals a role for Rho-GTPase pathway genes in NF1 tumorigenesis [J]. *Hum Mutat*, 2012, 33(4): 763-776.
- [14] MATSUOKA T, YASHIRO M. Rho/ROCK signaling in motility and metastasis of gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(38): 13756-13766.
- [15] LI H, PEYROLLIER K, KILIC G, et al. Rho GTPases and cancer [J]. *Biofactors*, 2014, 40(2): 226-235.
- [16] LI J, BHARADWAJ S S, GUZMAN G, et al. ROCK I has more accurate prognostic value than Met in predicting patient survival in colorectal cancer [J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(6): 3267-3273.
- [17] ZHAO Y, ZHENG H C, CHEN S, et al. The role of RhoC in ovarian epithelial carcinoma; a marker for carcinogenesis, progression, prognosis, and target therapy [J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 130(3): 570-578.
- [18] GILKES D M, XIANG L, LEE S J, et al. Hypoxia-inducible factors mediate coordinated RhoA-ROCK1 expression and signaling in breast cancer cells [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(3): E384-E393.
- [19] MURAKAMI E, NAKANISHI Y, HIROTANI Y, et al. Roles of Ras homolog a in invasive ductal breast carcinoma [J]. *Acta Histochem Cytochem*, 2016, 49(5): 131-140.
- [20] VOORNEVELD P W, KODACH L L, JACOBS R J, et al. Loss of SMAD4 alters BMP signaling to promote colorectal cancer cell metastasis via activation of Rho and ROCK [J]. *Gastroenterology*, 2014, 147(1): 196-208.
- [21] SCHMIDT L J, DUNCAN K, YADAV N, et al. RhoA as a mediator of clinically relevant androgen action in prostate cancer cells [J]. *Mol Endocrinol*, 2012, 26(5): 716-735.
- [22] HSU C Y, CHANG Z F, LEE H H. Immunohistochemical evaluation of ROCK activation in invasive breast cancer [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15(1): 1-9.
- [23] TIMPSON P, MCGHEE E J, MORTON J P, et al. Spatial regulation of RhoA activity during pancreatic cancer cell invasion driven by mutant p53 [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(3): 747-757.
- [24] DACHSEL J C, NGOK S P, LEWIS-TUFFIN L J, et al. The Rho guanine nucleotide exchange factor Syx regulates the balance of dia and ROCK activities to promote polarized-cancer-cell migration [J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(24): 4909-4918.
- [25] KOMIYA Y, ONODERA Y, KUROIWA M, et al. The

- Rho guanine nucleotide exchange factor ARHGEF5 promotes tumor malignancy via epithelial-mesenchymal transition[J]. *Oncogenesis*, 2016, 5(9): e258-268.
- [26] SAITO K, OZAWA Y, HIBINO K, et al. FilGAP, a Rho/Rho-associated protein kinase-regulated GTPase-activating protein for Rac, controls tumor cell migration[J]. *Mol Biol Cell*, 2012, 23(24): 4739-4750.
- [27] CADAMURO M, NARDO G, INDRACCOLO S, et al. Platelet-derived growth factor-D and Rho GTPases regulate recruitment of cancer-associated fibroblasts in cholangiocarcinoma[J]. *Hepatology*, 2013, 58(3): 1042-1053.
- [28] ALBRENGUES J, BOURGET I, PONS C, et al. LIF mediates proinvasive activation of stromal fibroblasts in cancer[J]. *Cell Rep*, 2014, 7(5): 1664-1678.
- [29] SANZ-MORENO V, GAGGIOLI C, YEO M, et al. ROCK and JAK1 signaling cooperate to control actomyosin contractility in tumor cells and stroma[J]. *Cancer Cell*, 2011, 20(2): 229-245.
- [30] CALVO F, EGE N, GRANDE-GARCIA A, et al. Mechanotransduction and YAP-dependent matrix remodelling is required for the Generation and maintenance of cancer-associated fibroblasts[J]. *Nat Cell Biol*, 2013, 15(6): 637-646.
- [31] REYMOND N, IM JH, GARG R, et al. RhoC and ROCKs regulate cancer cell interactions with endothelial cells[J]. *Mol Oncol*, 2015, 9(6): 1043-1055.
- [32] YAGI H, TAN W, DILLENBURG-PILLA P, et al. A synthetic biology approach reveals a CXCR4-G13-Rho signaling axis driving transendothelial migration of metastatic breast cancer cells[J]. *Sci Signal*, 2011, 4(191): ra60.
- [33] ROH-JOHNSON M, BRAVO-CORDERO J J, PATSIA-  
• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.06.041
- LOU A, et al. Macrophage contact induces RhoA GTPase signaling to trigger tumor cell intravasation[J]. *Oncogene*, 2014, 33(33): 4203-4212.
- [34] HUANG B, KRAFFT P R, MA Q, et al. Fibroblast growth factors preserve blood-brain barrier integrity through RhoA inhibition after intracerebral hemorrhage in mice[J]. *Neurobiol Dis*, 2012, 46(1): 204-214.
- [35] FUJII M, DURIS K, ALTAY O, et al. Inhibition of Rho kinase by hydroxyfasudil attenuates brain edema after subarachnoid hemorrhage in rats [J]. *Neurochem Int*, 2012, 60(3): 327-333.
- [36] ZANIN-ZHOROV A, WEISS J M, NYUYDZEFE M S, et al. Selective oral ROCK2 inhibitor down-regulates IL-21 and IL-17 secretion in human T cells via STAT3-dependent mechanism[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(47): 16814-16819.
- [37] WEI L, SURMA M, SHI S, et al. Novel insights into the roles of Rho kinase in cancer[J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2016, 64(4): 259-278.
- [38] PAJIC M, HERRMANN D, VENNIN C, et al. The dynamics of Rho GTPase signaling and implications for targeting cancer and the tumor microenvironment[J]. *Small GTPases*, 2015, 6(2): 123-133.
- [39] ZANDVAKILI I, LIN Y, MORRIS J C, et al. Rho GTPases: Anti- or pro-neoplastic targets? [J]. *Oncogene*, 2017, 36(23): 3213-3222.
- [40] RATH N, OLSON M F. Rho-associated kinases in tumorigenesis; re-considering ROCK inhibition for cancer therapy[J]. *EMBO Rep*, 2012, 13(10): 900-908.

(收稿日期:2017-08-21 修回日期:2017-11-12)

## 细菌基因岛研究进展\*

邓 瑞 综述, 陈 亮<sup>△</sup> 审校

(重庆医科大学附属第二医院骨科 400010)

[关键词] 基因组岛;致病性;抗生素耐药;基因组岛预测

[中图分类号] Q343.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)06-0846-03

近年来,随着基因测序技术迅猛发展,越来越多的研究开始通过比较细菌的基因组变化来研究细菌进化。研究者们发现,细菌基因组的进化除了传统的纵向遗传:基因突变,基因重排外,还有水平基因转移<sup>[1]</sup>。细菌可通过水平基因转移得到更多的机会去获得有益于适应某些特定环境的特性。这些参与水平基因转移并具有功能的基因序列被认为是细菌基因岛。基因岛的概念首次被 Hacker 和他的团队提出<sup>[2]</sup>。他们首先用

此来描述具有毒力的大肠杆菌功能性的基因组片段。后来人们发现了更多的具有抗生素耐药性相关的基因岛,代谢相关的基因岛。基因岛的相关研究对于生物医学和生物信息学的研究都极为重要<sup>[3]</sup>。因为可以用基因岛的概念去解释在同一种细菌里一些特定的属具有致病性而另一些却不具有的情况,并且可以用此来解释特定的细菌可以在极端条件生存而另一些不可以的情况。基因岛的概念也可以帮助理解细菌的功能和

\* 基金项目:重庆市基础与前沿研究计划项目(cstc2015jcyjA10087)。 作者简介:邓瑞(1993-),住院医师,硕士,主要从事骨科工作。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: liang.chen\_cqmusah@hotmail.com。