

· 综述 ·

S100 家族蛋白与肾癌关系的研究进展

陈思逸, 来茂德*

(中国药科大学基础医学与临床药学院, 南京 211198)

摘要 肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)是常见的泌尿系统恶性肿瘤,全球肾癌发病率为2.2%。S100 家族成员众多,在调节细胞内环境钙离子稳态、细胞增殖等一系列重要的生物过程中发挥主要作用。S100 家族成员与许多恶性肿瘤的进展密切相关。本文总结了 S100 在多种肿瘤中的表达及预后关系,并对 S100 家族各成员在 RCC 中的表达改变和作用进行详细的综述和分析,为肾癌的研究和诊疗提供了新思路。S100 在肾癌发生过程中 VHL/HIF 信号通路调控作用的阐释应该是未来的一个重要研究方向。

关键词 S100 蛋白;肾癌;肾细胞癌;进展

中图分类号 R965 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2020)02-0223-08

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20200214

引用本文 陈思逸,来茂德. S100 家族蛋白与肾癌关系的研究进展[J]. 中国药科大学学报,2020,51(2):223-230.

Cite this article as: CHEN Siyi, LAI Maode. Expression changes of S100 family proteins and their functional significances in renal cancer[J]. *J China Pharm Univ*, 2020, 51(2): 223-230.

Expression changes of S100 family proteins and their functional significances in renal cancer

CHEN Siyi, LAI Maode*

School of Clinical Pharmacy and Basic Medical Sciences, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract Renal cell carcinoma is a common type malignant tumor of the urinary system. The global incidence of renal cancer is 2.2%. S100 proteins are involved in the regulations of proliferation, differentiation, apoptosis, and Ca^{2+} homeostasis, etc. S100 proteins are often closely associated with tumor progression. This review lists the expression changes of S100s and their functional significances in renal cancers, providing a new direction for the researches and treatments of renal cancer. The interpretation of S100 in the regulation of VHL/HIF signaling pathways should be a future direction.

Key words S100 protein; renal cancer; renal cell carcinoma; progress

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)简称为肾癌,起源于肾实质泌尿小管上皮系统,是泌尿系统中最常见和致死率最高的一种恶性肿瘤。目前 RCC 发病率占全球所有肿瘤的 2.2%,其中转移性肾癌的患者 5 年生存率低于 10%,全球每年因 RCC 全球造成的死亡人数超过 175 000^[1]。

根据病理组织学特征的不同, RCC 可分为:透明细胞肾细胞癌(clear cell renal carcinoma, ccRCC)、乳头状肾细胞癌(papillary renal cell carcinoma, pRCC)和嫌色细胞肾细胞癌(chromophobe

renal cell carcinoma, chRCC)。其中 ccRCC 是最常见的亚型,约占所有病例的 70%。临床上不同的 RCC 亚型预后不同, ccRCC 的存活率最低,转移潜能最高。其次是 pRCC 和 chRCC,它们通常恶性程度较低。目前早期肾癌通过手术切除以后预后良好。晚期肾癌没有明确的最佳治疗方案,患者预后差。肾癌对放射和化疗有很大抵抗力,靶向治疗效果也有限。近年免疫治疗对部分患者有较好的疗效,但大多数晚期肾癌还是没有很好的治疗方案。发现新的靶点,发展新的治疗方法仍将是晚期肾癌

研究的重点之一。

S100 蛋白家族由 20 多个成员组成,相对分子质量在 10~12 kD。S100 家族蛋白是钙离子结合蛋白,属于 EF-手型基序超家族。每个 S100 蛋白都有两个具有 EF 手型结构的钙离子结合区域(α 螺旋-环- α 螺旋),其中靠近 C 端的钙离子结合区域与钙离子具有高亲和力,而靠近 N 端的钙离子结合区域具有 S100 家族自身的特异性,这两者之间的中间铰链区以及 C 末端延伸区由于在不同成员间各有差异,因此负责它们的特异性生物学特性(图 1)。S100 蛋白参与细胞内的增殖、分化、凋亡、钙稳态、能量代谢、迁移等功能的调节^[2]。

1 S100 家族蛋白与肾癌

大多数 S100 基因(S100A)定位于人类染色体

的 1q21 区域,在肿瘤组织中此区的基因频繁重组,从而引起 S100 基因表达的失控。S100 蛋白表达的失调与许多恶性肿瘤有关(表 1)。随着 S100 蛋白在肿瘤中的研究增多,其在 RCC 中的功能也逐渐受到关注。本文将主要对 S100 家族各成员在 RCC 中的表达改变和作用进行详细的阐述和分析。

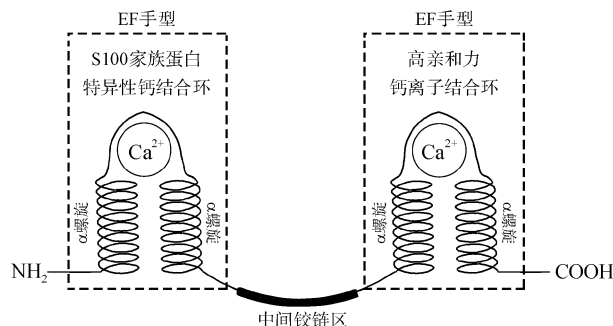


图 1 S100 家族蛋白的结构域示意图

表 1 S100 家族成员的染色体定位以及与肿瘤的关系

基因	染色体定位	在肿瘤中的表达、作用以及预后
S100A1	1q21	卵巢癌(↑,+,√)、肝癌(↑,+)、肾癌(↑,+)、乳腺癌(↓,√)、黑色素瘤(↑)、口腔癌(↓)、食管癌(↓)
S100A2	1q21	结直肠癌(↑,+,×)、非小细胞肺癌(↑/↓,+,×)、胰腺癌(↑,×)、卵巢癌(↑,×)、口腔癌(↑/↓,-)、淋巴瘤(↑)、甲状腺癌(↑)、黑色素瘤(↑/↓)、食管癌(↑/↓)、胃癌(↑/↓)、前列腺癌(↓)、乳腺癌(↓)、膀胱癌(↓)、头颈癌(↓)、肾癌(↓)
S100A3	1q21	结直肠癌(↑,+)、肝癌(↑,+)、前列腺癌(↑,+)、胃癌(↑,×)、卵巢癌(↑,√)、乳腺癌(↓,-)、黑色素瘤(↑)、口腔癌(↓)
S100A4	1q21	黑色素瘤(↑,+,×)、结直肠癌(↑,+,×)、非小细胞肺癌(↑,+,×)、胃癌(↑,+,×)、胰腺癌(↑,+,×)、肝细胞癌(↑,+,×)、膀胱癌(↑,+,×)、肾癌(↑,+,×)、食管癌(↑/↓,+,×)、神经母细胞瘤(+,×)、胆囊癌(+,×)、乳腺癌(+,√/×)、口腔癌(↑/↓)、卵巢癌(↑)
S100A5	1q21	卵巢癌(↑,√)、胃癌(↑,×)、脑膜瘤(√)
S100A6	1q21	结直肠癌(↑,+,×)、胃癌(↑,+,×)、肝细胞癌(↑,+,×)、胰腺癌(↑,+,×)、肾癌(↑,+,×)、黑色素瘤(↑,+,×)、卵巢癌(↑,√)、卵巢癌(↑,√/×)、甲状腺癌(↑,×)、口腔癌(↑)、乳腺癌(√)
S100A7	1q21	卵巢癌(↑,×)、胃癌(↑,×)、乳腺癌(+/-,×)、黑色素瘤(↑)、口腔癌(↑)、食管癌(↑)
S100A8	1q21	肾癌(↑,+)、胃癌(↑,√)、卵巢癌(↑,√)、乳腺癌(↑,×)、肝癌(↑)、黑色素瘤(↑)、结肠癌(↑)、口腔癌(↑/↓)
S100A9	1q21	肾癌(↑,+)、胃癌(↑,√)、乳腺癌(↑,×)、结肠癌(↑)、肝癌(↑)、卵巢癌(↑)、黑色素瘤(↑)、口腔癌(↑/↓)
S100A10	1q21	甲状腺癌(↑,+)、肾癌(↑,+)、卵巢癌(↑,×)、黑色素瘤(↑)、胃癌(↑)、口腔癌(↑/↓)、食管癌(↓)
S100A11	1q21	乳腺癌(↑,+,×)、肺癌(↑,+,×)、胰腺癌(↑,+,×)、前列腺癌(↑,+,×)、肾癌(↑,+,×)、膀胱癌(↓,-,√)、喉癌(↑,+)、结直肠癌(↑,+)、胃癌(↑,×)、黑色素瘤(↑)、卵巢癌(↑)、口腔癌(↓)、食管癌(↓)
S100A12	1q21	肾癌(↑,+,×)、卵巢癌(↑)、口腔癌(↑)、食管癌(↓)
S100A13	1q21	黑色素瘤(↑,+)、星形细胞胶质瘤(↑,+)、肺癌(↑,+)、卵巢癌(↑,√)、胃癌(↑,×)、口腔癌(↓)
S100A14	1q21	乳腺癌(↑,×)、卵巢癌(↑)、黑色素瘤(↑)、口腔癌(↓)、食管癌(↓)
S100A15	1q21	肺癌(↑,+,×)
S100A16	1q21	卵巢癌(↑,×)、膀胱癌(↑)、肺癌(↑)、甲状腺癌(↑)、胰腺癌(↑)、乳腺癌(↑)、口腔癌(↓)
S100B	21q22	卵巢癌(↑)、黑色素瘤(↑)、胃癌(√)
S100P	4p16	肾癌(↑,-,√)、膀胱癌(↑,+)、乳腺癌(↑,×)、胃癌(↓,×)、前列腺癌(↑)、胰腺癌(↑)、子宫内膜癌(↑)、卵巢癌(↑)、黑色素瘤(↑)、口腔癌(↑)
S100G	Xp22	卵巢癌(↑,√)、胃癌(↑,×)
S100Z	5q13	胃癌(↑,×)、卵巢癌(↑)、口腔癌(↓)

注: ↑:在肿瘤中表达上调; ↓:在肿瘤中表达下调; +:促癌作用; -:抑癌作用; √:蛋白高表达的患者预后好; ×:蛋白高表达的患者预后差

1.1 S100A1

S100A1 蛋白由 94 个氨基酸组成,相对分子质量为 10.55 kD。广泛分布于心脏、脑、骨骼肌、主动脉、脾、肠、肾、膀胱、子宫、脂肪等组织中,但在心肌组织中表达最高。S100A1 在正常肾组织中无表达,但在 ccRCC 组织和 RCC 细胞系中有表达。之后 Conner 等^[3]通过分子遗传学和免疫组织化学方法证实了 S100A1 在肾嗜酸性细胞瘤(RO)中高表达,在 chRCC 中表达极低,在 ccRCC 和 pRCC 中也存在高表达但介于 RO 和 chRCC 两者之间^[4]。Rocca 等^[5]在对 9 例正常肾组织和 22 例肾癌组织的 RT-qPCR 实验中发现与之前研究矛盾的结果, S100A1 在 pRCC 中表达最高,在 RO 中的表达仅次于 pRCC,在 ccRCC 和 chRCC 中表达极低。进一步免疫组化确定了 S100A1 蛋白染色的强度和范围,与 chRCC 相比, S100A1 在 RO 中的表达更强、更弥散^[6]。S100A1 对 RO 的鉴别具有特异性,但 Kuroda 等^[7]发现了具有嗜酸性细胞特性的 pRCC, S100A1 表达也很高,与在 RO 中的表达无明显差异。以上研究结果表明, S100A1 在肾细胞癌中表达增高,但各组织学类型有差异。总的结果是在 pRCC 和 RO 中高表达,病理学上可作为鉴别诊断的标记。

此外,肾细胞癌的分化程度、浸润、预后都与 S100A1 的表达水平密切相关。阳建福等^[8]发现 S100A1 与 RCC 的临床分期密切相关,它在 RCC 中的表达随着肿瘤分期的增加显著上调。Kato 等^[9]通过放射免疫法研究发现与正常人对照相比, S100A1 蛋白水平在肾癌患者血中显著升高,且在患者血中的 S100A1 蛋白浓度与相对的临床治疗的变化是平行的:手术切除肿瘤后,患者血中 S100A1 蛋白浓度下降;当肿瘤复发时,患者血中的 S100A1 蛋白浓度再次升高。S100A1 有望成为判断肾细胞癌恶性程度和预后的指标,也可用于临床肾癌治疗后肿瘤复发的检测指标。

1.2 S100A2 与肾癌

S100A2 编码 97 个氨基酸的蛋白质,相对分子质量为 10.99 kD。在皮肤、肠道及肺组织中表达高,在肾脏、膀胱等组织中中等表达。在肾癌中有关 S100A2 的研究甚少。有研究通过比较 46 对癌组织与癌旁组织样品中 S100A2 的表达,发现 S100A2 在肾透明细胞癌组织中表达显著下调;免

疫组化的染色结果同样显示 S100A2 只在癌旁组织的肾小管上皮细胞表达,而在肿瘤中的表达极低,且体外细胞功能实验结果显示:S100A2 可能抑制肾透明细胞癌细胞的增殖能力。因此推测 S100A2 的低表达可能与肾透明细胞癌的发生有关^[10]。

1.3 S100A4 与肾癌

S100A4 表达的蛋白由 101 个氨基酸组成,相对分子质量为 11.73 kD。在人的多种正常组织,如肺、甲状腺、乳腺、结肠以及肾脏中均无 S100A4 蛋白表达。有研究报道, S100A4 在多数肾癌组织样品中有表达增高的现象,同时 S100A4 在不同分型的肾细胞癌中的表达也存在差异。Wang 等^[11]在研究中发现 S100A4 在 ccRCC 和 pRCC 组织中的转录水平高于相对的癌旁正常组织,而 S100A4 在 chRCC 和 RO 组织中的转录水平反而低于匹配的癌旁正常组织。免疫组化染色结果显示 S100A4 在 13 例 chRCC 和 22 例 pRCC 中表达的阳性率分别为 62% 和 59%,显著高于 155 例 ccRCC 和 13 例 RO 中的 11% 和 17% 阳性率。

目前认为 S100A4 是恶性肿瘤转移的标志物。有研究报道, S100A4 的表达与 ccRCC 患者肿瘤恶性程度有关,肿瘤分级越高, ccRCC 患者组织样本中的 S100A4 的表达上调越显著^[12]。且 S100A4 的差异表达与 ccRCC 患者的转移、预后明显相关。周海宽等^[13]发现与未发生转移的患者相比,发生淋巴结转移的 ccRCC 患者肿瘤组织中的 S100A4 表达显著上调。与此同时,发生淋巴结转移或远处转移的患者血液中 S100A4 表达也发生上调。S100A4 表达异常上调的 ccRCC 患者通常伴随着较差的预后^[12]。然而有学者有相反的结果,发现在肾癌的肺转移时,大多数肾癌患者的肺转移病灶中 S100A4 表达低,且转移病灶中的 S100A4 表达高低与患者的预后无关^[14]。上述研究的矛盾结果表明目前 S100A4 的临床价值还不明确,有待更多的研究。

S100A4 对于肾癌发生发展机制的研究有一些进展,但尚不明确。Yang 等^[12]研究发现在 ccRCC 患者的血浆中 S100A4 与 VEGF 正相关, S100A4 可能通过刺激血管生成诱导肾癌进展。陈晨等^[15]实验发现 S100A4 和 E-cad(上皮细胞钙黏蛋白)在肾透明细胞癌中蛋白表达呈负相关, S100A4 蛋白可

能通过抑制 E-cad 的表达来发挥其促癌的作用。

1.4 S100A6 与肾癌

S100A6 由 90 个氨基酸组成的蛋白质, 相对分子质量约为 10.18 kD。S100A6 在人体内分布广泛, 在骨髓、肺、脾、扁桃体、睾丸中高表达, 在皮肤、淋巴结、肠、胃、膀胱中表达较低。

S100A6 与 ccRCC 患者的临床分期和分级相关。Lyu 等^[16]发现, 与正常组织相比, S100A6 在 ccRCC 组织中显著表达上调, 在 ccRCC 淋巴结转移和远端转移组织中的表达高于原发癌组织, 有显著性差异。且细胞学实验得到了验证, 发现敲低 S100A6 能抑制透明细胞肾细胞癌细胞的增殖与侵袭迁移, 而反之过表达 S100A6 则能起到促进作用。S100A6 的表达随着 ccRCC 肿瘤分级的增加显著上调。

有文献统计在 120 个无转移的 T1 ~ T2 期 ccRCC 患者中, S100A6 高表达的 ccRCC 患者预后更差, 与低表达 S100A6 的 ccRCC 患者相比有显著差异^[17]。S100A6 可作为局部 T1 ~ T2 期 ccRCC 复发和转移风险的预后标志物, 也可用于肿瘤组织的术后病理学检测。

Lyu 等^[16]发现 S100A6 通过影响细胞周期和抑制 CXCL14 诱导的细胞凋亡, 促进 ccRCC 肿瘤细胞的增殖。还通过微阵列和生物信息学分析发现了 S100A6 促进 ccRCC 肿瘤转移与 HMGA1, HMGA2 和 FGF 家族等与转移相关的基因有关, 但具体机制仍需要进一步研究^[17]。

1.5 S100A8 和 S100A9 与肾癌

S100A8 基因编码的蛋白由 93 个氨基酸组成, 相对分子质量 10.84 kD。S100A9 由 113 个氨基酸组成, 相对分子质量为 13.24 kD。由于 S100A8-S100A9 异二聚体结构中 S100A9 的羧基端末尾有个更长的 α 螺旋, 与其他 S100 蛋白在体内外趋于形成同源二聚体不同, S100A8 和 S100A9 更易于形成结构更稳定的异二聚体^[18]。S100A8 和 S100A9 均在人体口腔黏膜、皮肤、子宫颈、食道、脾、扁桃体、骨髓、淋巴结中广泛分布。

在近几年肾癌的研究都证明, S100A8 和 S100A9 的表达在 RCC 中上调^[19]。Ebbing 等^[20]发现与健康对照相比, RCC 患者的尿液中 S100A8-S100A9 异二聚体复合物蛋白的浓度增加, 免疫组化染色结果却显示仅在 RCC 组织的毛细血管中观

察到有散在的 S100A8-S100A9 表达。Hemmerlein 等^[21]曾在 RCC 中观察到 S100A8 和 S100A9 与巨噬细胞的浸润有关。结合上述研究结果, RCC 的肿瘤细胞中可能不存在 S100A8-S100A9, RCC 中 S100A8-S100A9 的表达是由血管中的白细胞表达的。

S100A8 和 S100A9 与 RCC 进展相关。随着 RCC 的 TNM 分期升高, S100A8 和 S100A9 蛋白在 RCC 中的表达水平显著上升^[19]。Zhang 等^[22]发现不同肿瘤 T 分期的 RCC 患者血清中, S100A8 和 S100A9 表达的变化也是如此。

Mirza 等^[23]进行分析全基因组表达时发现: S100A8 在肾癌和正常组织中的基因表达具有显著性差异。之后通过差异表达基因的通路分析, 预测出了在肾癌中被干扰的信号通路, 如动脉粥样硬化信号传导、LXR/RXR 激活等。在这些经典的信号途径中都有 S100A8 的参与。因此 S100A8 作为肾癌中的重要蛋白被用于分子对接研究来预测蛋白质药物靶标与所选药物分子的潜在相互作用。由于 S100A8 在介导促进肿瘤转移的炎症途径中发挥重要作用, Mirza 等^[24]研究者首先选用 4 种已知的消炎药即阿司匹林、塞来昔布、地塞米松和双氯芬酸与 S100A8 的三维结构进行了一系列分子对接分析, 发现 4 种药物都能在 S100A8 蛋白的配体结合域中结合。基于它们的大小、立体化学和结构差异, 药物配体在与蛋白质靶分子的结合中表现出不同的强度, 双氯芬酸、塞来昔布和阿司匹林的结合自由能和 K_i 最高, 地塞米松最低。因此阿司匹林、塞来昔布、地塞米松和双氯芬酸都有望与 S100A8 结合, 从而可能抑制肾癌的下游信号传导^[24]。最后又将 S100A8 与 3 种抗肿瘤药物恩扎他汀 (enzastaurin)、吉非替尼 (gefitinib)、米哚妥林 (midostaurin) 进行一系列分子对接, 同样发现 3 种药物分子都能结合 S100A8 蛋白, 其中 midostaurin 表现出了良好的结合特性和最有利的对接结果^[23]。综上所述, 基于分子对接的结果揭示了 S100A8 具有成为肾癌抗肿瘤药物靶标的潜力, 而阿司匹林、塞来昔布、双氯芬酸以及 midostaurin 是 S100A8 的有效抑制剂, 可作为治疗 RCC 的潜在抗肿瘤药物进一步研究。

1.6 S100A10 与肾癌

S100A10 蛋白是由相对分子质量为 11.21 kD

的两个亚基组成的二聚体蛋白。人体内 S100A10 蛋白在口腔黏膜、胎盘、子宫颈、肾脏、淋巴结等组织中广泛分布,其中在肺、前列腺中高表达。S100A10/annexin II(膜联蛋白 II)复合物常定位于肿瘤细胞外膜从而激活纤溶酶原形成纤溶酶,敲降 S100A10 的肿瘤细胞表现出细胞外基质的降解和侵袭能力的抑制^[25]。

Domoto 等^[26]研究发现,与正常组织相比,S100A10 在 RCC 组织中的表达显著上调。且在对 47 例肾癌组织样本的研究中发现,肿瘤分期和分级越高,S100A10 在 RCC 中的表达也随之上调。并且在对 TUHR14TKB 和 RCC10RGB9 这两种肾癌细胞系的研究中发现,S100A10 和 annexin II 在细胞膜上形成复合物。因此推测在 RCC 中 S100A10 表达高能促进细胞转移且与不良预后有关。

1.7 S100A11 与肾癌

S100A11 蛋白含有 105 个氨基酸,相对分子质量为 11.74 kD,在子宫、阴道、肺、鼻咽、支气管、胎盘、膀胱、肾上腺等多种组织中广泛表达。

S100A11 在 RCC 组织中表达增高。Na 等^[27]通过在 4 例 pRCC 组织样本中进行免疫组化染色发现,与癌旁正常组织相比,S100A11 在 pRCC 组织中表达上调。Gabril 等^[28]在 88 例 ccRCC 的免疫组化结果中发现,与正常组织相比,S100A11 在 ccRCC 组织中的表达显著上调。

S100A11 还与 ccRCC 肿瘤的临床分期和预后有关。有研究发现随着 ccRCC 肿瘤分级和分期越高,S100A11 在 ccRCC 组织中的表达较原发癌显著上调。与 S100A11 低表达的 ccRCC 患者相比,S100A11 高表达的患者的预后更差^[28]。S100A11 可作为选择性检测 ccRCC 和 pRCC 的生物标志物,是 ccRCC 的潜在预后标志物。Liu 等^[29]通过细胞实验和动物实验发现在体内外敲低 S100A11 能抑制肾癌细胞的增殖,迁移和侵袭,并提出 S100A11 在肾癌中的作用机制可能与 EGFR/AKT 信号通路和 E-钙黏蛋白相关。

1.8 S100A12 与肾癌

S100A12 其蛋白含有 92 个氨基酸,相对分子质量为 10.58 kD,在脾、骨髓和肺中表达较高。

与正常组织相比,S100A12 在 ccRCC 和 pRCC 中高表达^[30]。Eckel-Passow 等^[31]通过基因微阵列

技术和 RT-PCR 实验,发现 S100A12 在 ccRCC 肿瘤组织中的表达显著高于正常肾组织,还与肥胖因素有关。S100A12 在来自肥胖和非肥胖受试者的正常肾组织中的表达无差异;但在 ccRCC 患者中,与非肥胖受试者相比,来自肥胖 ccRCC 患者的肿瘤组织中 S100A12 表达上调。Eckel-Passow 等^[31]在研究中还发现 S100A12 高表达的 ccRCC 患者总体生存率较低。

上调 S100A12 能激活晚期糖基化终末产物受体(receptor of advanced glycation endproducts, RAGE)受体发生局部自分泌刺激,促进核因子- κ B (NF- κ B) 和 MAPK 通路进行信号传导,从而促进肾癌进展^[32]。

1.9 S100P 与肾癌

S100P 蛋白由 95 个氨基酸组成,相对分子质量为 10.40 kD。大量分布在胃肠道、前列腺、淋巴结、骨盆部尿道中,但在肾脏中不存在。

许华等^[33]发现在原发性肾透明细胞癌组织中,S100P 蛋白表达水平较正常组织显著上调,而在发生其他转移组织中的 S100P 表达显著降低。肾脏的尿路上皮癌(UC)是一种是由肾盂和肾盏的尿路上皮引起的相对罕见的肾癌形式。有研究表明 S100P 蛋白在肾脏尿路上皮癌组织中的表达远高于肾癌组织,可有助于肾脏尿路上皮癌和其他肾细胞癌的鉴别^[34]。

与多数 S100 蛋白不同,在 ccRCC 的高级别的肿瘤组织中,S100P 的表达水平与低级别肿瘤组织相比趋于下调;在 ccRCC 晚期肿瘤组织中,S100P 的表达水平与早期肿瘤组织相比显著下调。故推测高表达 S100P 的 ccRCC 患者预后更好^[33]。

1.10 其他 S100 蛋白与肾癌

其他的 S100 蛋白,如 S100A5、S100B 等在 RCC 中的研究报道较少。Teratani 等^[35]发现 S100A5 在正常肾脏组织中有表达,在 RCC 肿瘤组织中无表达。有研究发现 S100B 在正常组织和原发性肾癌组织的表达无显著差异,在不同肾癌分型如透明细胞肾细胞癌、颗粒细胞癌、混合细胞癌和低分化癌中的表达也无显著性差异^[8]。

2 总结与展望

S100 蛋白具有广泛的生物学活性,在 RCC 的进展中起到了重要的作用。多数 S100 蛋白在

RCC 中出现异常表达,且与 RCC 的恶性程度及转移有关, S100A1、S100A4、S100A6、S100A8、S100A9、S100A10、S100A11、S10012、S100P 在 RCC 中表达上调,其中 S100A4、S100A6、S100A11、S100A12 高表达的患者预后差,具有促肿瘤作用。S100P 高表达的患者预后好,可能具有抑肿瘤作用。S100A2、S100A5 在 RCC 中表达下调,其功能尚未明确。S100A8 具有成为 RCC 抗肿瘤药物靶标的潜力。

晚期 RCC 的治疗主要以分子靶向药物为主(图 2),如 sorafenib、sunitinib、bevacizumab、axitinib、everolimus 等,对患者的疗效有限。并且长期用药患者极易产生耐药。2017 年在欧洲上市的 tivozanib 是一种最新的血管内皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂,在已接受过治疗的晚期 RCC 患者的临床试验中表现出了比索拉菲尼更好的疗效,且耐受性更好^[36],目前用于晚期和转移性 RCC 患者的一线治疗。最近几年,随着免疫检查点抑制剂的出现,开启了晚期 RCC 治疗的新纪元。PD-1 抑制剂 nivolumab 在 2015 年被 FDA 批准在美国上市,2018 年进入中国市场,是第 1 种用于在晚期 RCC 患者的抗血管生成剂治疗期间或治疗结束后的免疫检查点抑制剂。在临床试验中 nivolumab 在晚期 RCC 患者中的疗效要优于依维莫司^[37],NCCN(美国国立综合肿瘤网

络)指南中将 nivolumab 列为第 1 类药物,首选治疗建议。之后相继出现了更多疗效良好的 PD-1 或 PD-L1 抑制剂(图 2),如 ipilimumab、pembrolizumab、avelumab、atezolizumab 等,为晚期 RCC 的免疫治疗提供了更多选择。另外,联合用药在晚期 RCC 治疗中也发挥了重要作用:nivolumab 与 ipilimumab 两种免疫检查点抑制剂的联合用药极大地增强了免疫系统的作用,显著改善了晚期 RCC 患者的生存期,但也同时增加了免疫不良反应的发生率,目前被用于治疗未受任何治疗的中、高危 RCC 患者^[38]。Pembrolizumab + axitinib^[39] 和 avelumab + axitinib^[40] 的作为免疫检查点抑制剂和抗血管生成药物的联合用药,表现出较好疗效,且具有比舒尼替尼更好的安全性,2019 年被 FDA 批准用于一线治疗晚期 RCC 患者,适用于中、低危患者。另外,目前还有一组 atezolizumab + bevacizumab 联合用药的晚期肾癌 III 期临床试验研究已经结束,联合用药组表现出更优于舒尼替尼组的安全性,且明显改善了患者的无进展生存期(PFS),而患者的总体生存期(OS)仍不确定,故未得到 FDA 批准^[41]。因此,寻找新的有效的肾癌药物以及联合用药仍然是今后晚期 RCC 研究的方向和重点。然而目前关于 S100 在 RCC 中的功能及其作用机制的深入研究较少。

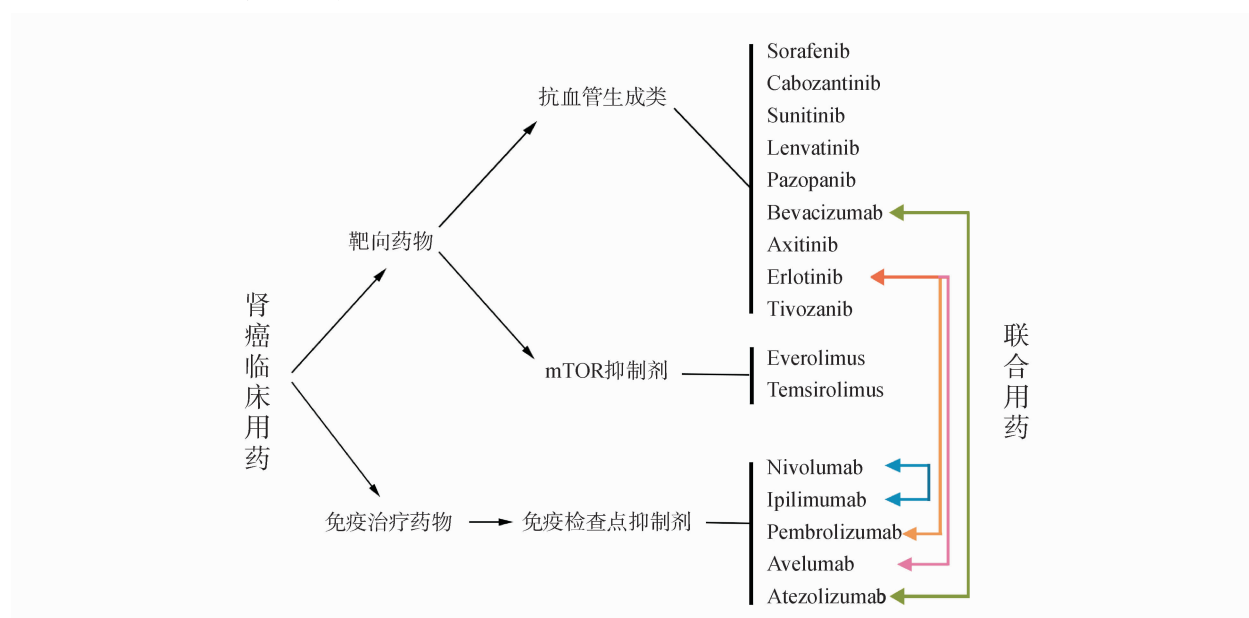


图 2 肾癌的临床用药分类图

S100 蛋白是 RAGE 的主要配体,在多种肿瘤中, S100 通过激活 RAGE 及其下游信号通路

(NF- κ B、EMT 等)发挥着促癌作用^[42],为了明确 S100 蛋白在 RCC 中的功能和机制,在 RCC 中开展

与 RAGE 相关的研究或可成为接下来的研究方向。另外,作为 ccRCC 中的最经典的 VHL/HIF 信号通路,其对 ccRCC 的发生发展起着重要作用^[43],而 S100 蛋白在 ccRCC 中的异常表达可能与此有关,VHL/HIF 信号通路调控的阐释也应该是未来的一个研究方向。

目前 S100 家族成员在 RCC 中的机制研究尚不全面,但随着对 S100 家族的不断探索,各成员之间蛋白质网络的构建,以及家族成员与其他蛋白相互作用关系的明确可增进人们对肿瘤中 S100 蛋白功能的认知。同时深入探究 RCC 的发病机制,以及 S100 在信号通路中发挥的作用,会使 S100 蛋白在 RCC 中的研究获得更大进展。因此随着将来对 S100 家族与 RCC 的研究不断深入,阐明 RCC 发生、转移等机制,有望为 RCC 治疗提供新的诊断和治疗靶点。

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] Donato R, Cannon BR, Sorci G, et al. Functions of S100 proteins [J]. *Curr Mol Med*, 2013, **13**(1):24-57.
- [3] Teratani T, Watanabe T, Kuwahara F, et al. Induced transcriptional expression of calcium-binding protein S100A1 and S100A10 genes in human renal cell carcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2002, **175**(1):71-77.
- [4] Liu XH. Expression of S100A1, GLUT-1 and Caveolin-1 in eosinophilic renal cell carcinoma [J]. *Chin J Pub Health Eng* (中国卫生工程学), 2017, **16**(6):754-755.
- [5] Rocca PC, Brunelli M, Gobbo S, et al. Diagnostic utility of S100A1 expression in renal cell neoplasms: an immunohistochemical and quantitative RT-PCR study [J]. *Mod Pathol*, 2007, **20**(7):722-728.
- [6] Ng KL, Morais C, Bernard A, et al. A systematic review and meta-analysis of immunohistochemical biomarkers that differentiate chromophobe renal cell carcinoma from renal oncocytoma [J]. *J Clin Pathol*, 2016, **69**(8):661-671.
- [7] Kuroda N, Kanomata N, Yamaguchi T, et al. Immunohistochemical application of S100A1 in renal oncocytoma, oncocytic papillary renal cell carcinoma, and two variants of chromophobe renal cell carcinoma [J]. *Med Mol Morphol*, 2011, **44**(2):111-115.
- [8] Yang JF, Zhang XY, Qi F. Expression of S100 protein in renal cell carcinoma and its relationship with P53 [J]. *J Centr S Univ (Med Sci)* (中南大学学报 医学版), 2004, (3):301-304.
- [9] Kato K, Haimoto H, Ariyoshi Y, et al. High levels of S-100a0 (alpha alpha) protein in tumor tissues and in sera of patients with renal cell carcinoma [J]. *JAP J Cancer Res Gann*, 1985, **76**(9):856.
- [10] Zhao CF. Expression and function of S100A2 in renal clear cell carcinoma (S100A2 在肾透明细胞癌中的表达及功能研究) [D]. Chinese PLA General Hospital & Medical School PLA, 2016.
- [11] Wang LJ, Matoso A, Sciandra KT, et al. Expression of S100A4 in renal epithelial neoplasms [J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2012, **20**(1):71-76.
- [12] Yang H, Zhao K, Yu Q, et al. Evaluation of plasma and tissue S100A4 protein and mRNA levels as potential markers of metastasis and prognosis in clear cell renal cell carcinoma [J]. *J Int Med Res*, 2012, **40**(2):475-485.
- [13] Zhou HK, Zhao YB, Zheng SB, et al. Association of S100A4 expression with differentiation and metastasis of renal cell carcinoma [J]. *J First Mil Med Univ* (第一军医大学学报), 2005, (6):712-714.
- [14] Bandiera A, Melloni G, Freschi M, et al. Prognostic factors and analysis of S100a4 protein in resected pulmonary metastases from renal cell carcinoma [J]. *World J Surg*, 2009, **33**(7):1414-1420.
- [15] Lin C, Xin ZQ, Wang WP, et al. Expressions of S100A4 protein and E-cadherin in renal cell carcinoma and their clinical significance [J]. *J Chin Med Univ* (中国医科大学学报), 2009, **38**(1):47-49.
- [16] Lyu XJ, Li HZ, Ma X, et al. Elevated S100A6 (Calcyclin) enhances tumorigenesis and suppresses CXCL14-induced apoptosis in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2015, **6**(9):6656-6669.
- [17] Lyu X, Li H, Ma X, et al. High-Level S100A6 Promotes metastasis and predicts the outcome of T1-T2 stage in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, **71**(1):279-290.
- [18] Korndörfer IP, Brueckner F, Skerra A. The crystal structure of the human (S100A8/S100A9) 2 heterotetramer, calprotectin, illustrates how conformational changes of interacting α -helices can determine specific association of two EF-hand proteins [J]. *J Mol Biol*, 2007, **370**(5):887-898.
- [19] Zhang L, Jiang H, Xu G, et al. iTRAQ-based quantitative proteomic analysis reveals potential early diagnostic markers of clear-cell Renal cell carcinoma [J]. *Biosci Trend*, 2016, **10**(3):210-219.
- [20] Ebbing J, Mathia S, Seibert FS, et al. Urinary calprotectin: a new diagnostic marker in urothelial carcinoma of the bladder [J]. *World J Urol*, 2014, **32**(6):1485-1492.
- [21] Hemmerlein B, Markus A, Wehner M, et al. Expression of acute and late-stage inflammatory antigens, c-fms, CSF-1, and human monocytic serine esterase 1, in tumor-associated macrophages of

- renal cell carcinomas [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2000, **49**(9):485.
- [22] Zhang L, Jiang H, Xu G, *et al.* Proteins S100A8 and S100A9 are potential biomarkers for renal cell carcinoma in the early stages; results from a proteomic study integrated with bioinformatics analysis [J]. *Mol Med Rep*, 2015, **11**(6):4093–4100.
- [23] Mirza Z, Schulten HJ, Farsi HM, *et al.* Molecular interaction of a kinase inhibitor midostaurin with anticancer drug targets, S100A8 and EGFR; transcriptional profiling and molecular docking study for kidney cancer therapeutics [J]. *PLoS One*, 2015, **10**(3):e119765.
- [24] Mirza Z, Schulten H, Farsi HM, *et al.* Impact of S100A8 expression on kidney cancer progression and molecular docking studies for kidney cancer therapeutics [J]. *Anticancer Res*, 2014, **34**(4):1873.
- [25] Kwon M, MacLeod TJ, Zhang Y, *et al.* S100A10, annexin A2, and annexin A2 heterotetramer as candidate plasminogen receptors [J]. *Front Biosci*, 2005, **10**:300–325.
- [26] Domoto T, Miyama Y, Suzuki H, *et al.* Evaluation of S100A10, annexin II and B-FABP expression as markers for renal cell carcinoma [J]. *Cancer Sci*, 2007, **98**(1):77–82.
- [27] Na CH, Hong JH, Kim WS, *et al.* Identification of protein markers specific for papillary renal cell carcinoma using imaging mass spectrometry [J]. *Mol Cells*, 2015, **38**(7):624–629.
- [28] Gabril M, Girgis H, Scorilas A, *et al.* S100A11 is a potential prognostic marker for clear cell renal cell carcinoma [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2016, **33**(1):63–71.
- [29] Liu L, Miao L, Liu Y, *et al.* S100A11 regulates renal carcinoma cell proliferation, invasion, and migration via the EGFR/Akt signaling pathway and E-cadherin [J]. *Tumor Biol*, 2017, **39**(5):568835163.
- [30] Erin N, Ipekçi T, Akkaya B, *et al.* Neuropeptide Levels as well as neprilysin activity decrease in renal cell carcinoma [J]. *Cancer Microenvironment*, 2016, **9**(2/3):1–7.
- [31] Eckel-Passow JE, Serie DJ, Bot BM, *et al.* Somatic expression of ENRAGE is associated with obesity status among patients with clear cell renal cell carcinoma [J]. *Carcinogenesis*, 2014, **35**(4):822–827.
- [32] Nazari A, Khorramdelazad H, Hassanshahi G, *et al.* S100A12 in renal and cardiovascular diseases [J]. *Life Sci*, 2017, **191**:253–258.
- [33] Xu H, Li SS, Liu Y, *et al.* Expression and significance of S100P in human renal clear cell carcinoma [J]. *J Clin Urol* (临床泌尿外科杂志), 2014, **29**(9):776–779.
- [34] Truong LD, Shen SS. Immunohistochemical diagnosis of renal neoplasms [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2011, **135**(1):92–109.
- [35] Teratani T, Watanabe T, Yamahara K, *et al.* Restricted expression of calcium-binding protein S100A5 in human kidney [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, **291**(3):627.
- [36] Molina AM, Hutson TE, Nosov D, *et al.* Efficacy of tivozanib treatment after sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma; crossover of a phase 3 study [J]. *Eur J Cancer*, 2018, **94**:87–94.
- [37] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, *et al.* Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, **373**(19):1803–1813.
- [38] Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, *et al.* Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2018, **378**(14):1277–1290.
- [39] Rini BI, Plimack ER, Stus V, *et al.* Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2019, **380**(12):1116–1127.
- [40] Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, *et al.* Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2019, **380**(12):1103–1115.
- [41] Rini BI, Powles T, Atkins MB, *et al.* Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2019, **393**(10189):2404–2415.
- [42] Tesarova P, Kalousova M, Zima T, *et al.* HMGB1, S100 proteins and other RAGE ligands in cancer - markers, mediators and putative therapeutic targets [J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2016, **160**(1):1–10.
- [43] Zhang J, Zhang Q. VHL and hypoxia signaling; beyond HIF in cancer [J]. *Biomedicine*, 2018, **6**(1):35.