

ILK 治疗视网膜新生血管研究热点

邹贺 黎晓新 于文贞

【摘要】 整合素连接激酶(integrin-linked kinase, ILK)是一种最近发现的能够与整合素 $\beta 1$ 、 $\beta 3$ 亚基胞浆域结合的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,它包含三个独特的结构域: N 末端 4 个锚蛋白(ankyrin, ANK)重复序列, C 末端激酶结构域,两者之间是磷脂酰肌醇结合结构域(phosphoinositide binding motif),简称 PH 结构域。ILK 是 PI-3K 信号传导通路的重要成员, PI-3K 产物 PIP3 与 ILK 的 PH 结构域结合后使之活化,进一步可以通过磷酸化下游底物 PKB/AKT、GSK-3 促进 VEGF 的表达;另一方面 VEGF 与相应的受体结合后也可以激活 ILK,活化的 ILK 进一步通过调节细胞增殖,侵袭和凋亡过程参与调控 VEGF 诱导的新生血管形成。因此抑制 ILK 功能可能产生的这种双重作用效果——抑制 VEGF 的表达、抑制 VEGF 诱导的血管网形成——表明 ILK 很可能成为治疗视网膜新生血管的新思路。

【关键词】 整合素连接激酶; 视网膜新生血管

病理性新生血管的形成是增殖性视网膜病变如糖尿病性视网膜病变、早产儿视网膜病变的主要特征。它常常并发玻璃体积血、牵拉性视网膜脱离等,甚至最终导致失明。目前糖尿病性视网膜病变已经成为发达国家主要的致盲眼病^[1]。在我国随着生活水平的日益提高,糖尿病性视网膜病变患者呈现逐年上升趋势,而早产儿视网膜病变也逐渐受到人们的重视。过去的许多年里在新生血管这一研究领域取得了相当大的进展,目前为止新生血管形成的各个环节许多蛋白质都被作为靶点用于抗新生血管的治疗研究,但是临床效果并不理想。

自从 20 世纪 90 年代以来,随着生命科学的飞速发展,对细胞信号系统的研究引起了国内外生物学界的广泛关注,细胞信号传导的概念已经开始深入到生命科学的各个领域,并且成为了新生血管治疗研究的新思路^[2]。整合素连接激酶(integrin-linked kinase, ILK)就是一种最近发现的能够与整合素 $\beta 1$ 、 $\beta 3$ 亚基胞浆域结合的丝氨酸与苏氨酸蛋白激酶。它是 PI-3K 信号传导通路的重要成员,位于 PI-3K 下游,在调节细胞黏附、凋亡、铺展、迁移、生长、细胞周期、基质积聚、新生血管网形成等过程中起重要的作用。

本文针对目前研究已经证实的 ILK 介导的信号传导通路在新生血管形成和发展过程中的作用机制进行介绍,并阐述将 ILK 作为治疗靶目标,选择性

的抑制视网膜新生血管形成发展的可能性。

ILK 的结构和连接蛋白

ILK 是 1996 年 Hannigan 等以整合素 $\beta 1$ 胞浆域为诱饵,运用酵母双杂交系统发现的一种能够与整合素相互作用的重要配体^[3]。它具有丝氨酸与苏氨酸蛋白激酶活性,在整合素信号传导系统中起着关键的作用。人的 ILK 基因位于染色体 11P^{15.5}~P^{15.4}, cDNA 全长 1.8Kb,编码 452 个氨基酸,分子质量为 59ku^[20],包含三个独特的结构域: N 末端 4 个锚蛋白(ankyrin, ANK)重复序列, C 末端激酶结构域,两者之间是磷脂酰肌醇结合结构域(phosphoinositide binding motif PH),简称 PH 结构域,其中 PH 结构域与 C 末端激酶结构域部分重叠^[4,5]。

ANK 结构域可以与多种接头蛋白和信号分子连接,如 PINCH、ILK-AP (ILK-associated phosphatase)。PINCH 是一种含有 5 个 LIM 结构域的粘着斑蛋白,可以通过 LIM1 直接与 ILK 的 N 末端 ANK 连接相互作用,从而调控 ILK 参与粘着斑的形成,并在粘着斑部位通过其丝氨酸与苏氨酸蛋白激酶活性向下游底物传递信息^[6,7]。另外 PINCH 还可以进一步与生长因子接头蛋白如 NCK-2 等直接连接,从而使 ILK 与生长因子信号传导通路相互作用成为了可能。ANK 结构域还可以介导 ILK 与 ILKAP 相互作用。ILKAP 是运用酵母双杂交系统发现的丝氨酸与苏氨酸磷酸酶,对 ILK 功能的调节具有重要作用^[7]。

ILK 的 C 末端具有磷酸激酶催化活性, 被称为激酶结构域, 含有整合素 $\beta 1$ 胞浆域结合区域。同时还可以与其它至少三种胞浆内接头蛋白相互连接发生作用: α -parvin (也被称为 CH-ILKBP 或 actopaxin), β -parvin(也被称为 Affixin)和 paxillin^[8]。 α -parvin 和 β -parvin 是以 ILK 的 C 末端为诱饵运用酵母双杂交系统发现的在哺乳动物细胞中普遍表达的一种接头蛋白, 主要由两个前后排列的 calponin 同源结构域 CH1 和 CH2 构成。CH1 和 CH2 都可以同细胞浆中的肌动蛋白结合, 而 α -parvin 和 β -parvin 与 ILK 的连接则是由 C 末端 CH2 结构域介导的。除此之外, ILK 的 C 末端还能够识别 paxillin 蛋白 LD1 结构域。这三种蛋白共同作用传递整合素-ILK 信号, 促进并调节粘着斑的形成。

PH 结构域则可以通过与 PI-3K 产物 PIP3 结合而使之活化^[4,5]。实验研究已经显示 PH 结构域中 PIP3 连接位点 RG 基因突变会使 ILK 激酶活性丧失, 失去使 PKB/AKT 磷酸化的能力; 另一方面 ILK 活性环中 343 位丝氨酸的基因突变同样会导致 ILK 失活。这就表明 PIP3 的结合和 ILK 的自我磷酸化共同决定了 ILK 的活性^[9]。

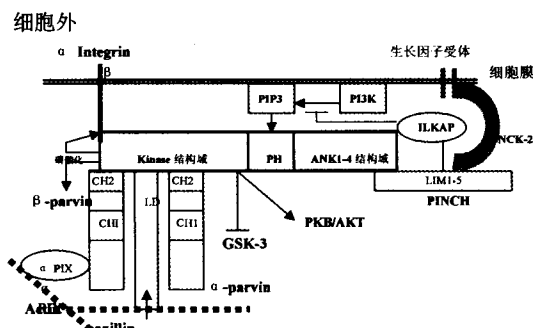


图 1 ILK 结构示意图

ILK 的激酶活性及调控

以往对激酶催化结构域进行基因突变的研究已经表明亚结构域 II 中保守的赖氨酸残基, ATP 的连接和 HRD, DFG, APE 这三个高度保守的氨基酸三联体是维持激酶活性所必须的。然而对 ILK 基因和氨基酸序列研究发现, 虽然 ILK 的 C 末端激酶结构域与其它激酶结构域高度同源, 并且往往容易被认为是激酶结构域, 但是它只有保守的赖氨酸残基序列和 APE 氨基酸三联体, 缺乏 HRD 和 DFG 氨基酸三联体, 因此 ILK 是否具有激酶活性一直以来成为争论的焦点。事实上至少有 31 种哺乳动物的激酶只含有保守的赖氨酸残基序列, 缺乏一种甚至全部

的三种氨基酸三联体结构, 目前将这些激酶称为不典型性激酶。大量的实验已经表明细胞-ECM 的黏附以及特定生长因子受体都能够瞬间快速激活 ILK, 使其具有丝氨酸与苏氨酸蛋白激酶活性, 进一步磷酸化下游底物如 PKB/AKT、GSK-3^[10]、affixin 等^[11]。

ILK 的活化过程为 PI-3K 依赖的方式, 需要 PIP3 与 PH 结构域结合。对 ILK 基因序列的研究发现其具有依赖于 PI-3K 调控的碱基序列, 蛋白水平研究也已经表明 ILK 含有与 PIP3 结合的 PH 结构域, 这些发现阐明了 ILK 通过直接与 PI-3K 产物 PIP3 结合而被激活的作用机制。整合素介导的细胞-ECM 黏附可以激活 PI-3K, 随后活化的 PI-3K 可以通过 PIP3 进一步激活 ILK。实验发现由细胞与 ECM 中玻璃体结合蛋白黏附而诱导活化的 ILK 激酶活性可以被 PI-3K 抑制剂抑制; 另一方面 Kaneko^[12]及 Clara Tan 等^[13]实验发现人重组血管内皮生长因子 (recombinant human vascular endothelial cell growth factor, rhVEGF) 可以激活体外培养血管内皮细胞中的 ILK, 而 PI-3K 抑制剂能够抑制这种活化过程。这些实验结果都进一步证实了细胞-ECM 黏附及生长因子诱导的 ILK 活性是由 PI-3K 介导的。ILK 作为 PI-3K 信号传导通路的重要成员, 广泛参与调节细胞生命活动。实验已经证明 PI-3K 信号传导通路的两个重要下游蛋白 PKB/AKT 和 GSK3 就是 ILK 的直接作用底物, 纯化的人重组 ILK 可以使体外培养细胞中 PKB/AKT-473-丝氨酸、GSK3-9-丝氨酸磷酸化, 从而使 PKB 活化, 而 GSK3 活性受到抑制, 进一步将信号向下游传递, 最终促进新生血管的形成。

ILK 的激酶活性受到两种磷酸酶的负向调节: PTEN 和 ILKAP^[7,14]。PTEN 是一种抑癌基因, 具有磷脂酶活性, 可以使 PIP3 脱磷酸化成为 PIP2 从而抑制 ILK 的活化, 许多研究显示 PTEN 可以调控 ILK 的活性和信号传导过程^[14]。在 PTEN 失活的前列腺肿瘤细胞中 ILK 活性持续性增高, PKB-473-丝氨酸磷酸化水平上调^[14]。向这些细胞中转染 PTEN 基因或给予小分子量 ILK 活性抑制剂都能够显著降低 ILK 活性。ILKAP 是运用酵母双杂交系统发现的能够直接与 ILK 相互作用的丝氨酸与苏氨酸磷酸酶, 对 ILK 功能的调节具有重要作用^[7]。

ILK 与新生血管

最近的研究表明 ILK 具有显著的促进血管发育、血管形态发生和新生血管形成的作用。将内皮

细胞中 ILK 基因敲除会因为胎盘、胚胎血管化严重障碍导致胚胎死亡^[15]。在另外一项研究中应用 RNAi 基因敲减牛主动脉内皮细胞中 ILK 的表达后, 内皮细胞的迁移和管腔样组织形成受到抑制^[16]。

1. ILK 促进 VEGF 的表达

血管内皮细胞生长因子 (vascular endothelial cell growth factor, VEGF) 是目前所知的最强的直接作用于血管内皮细胞的生长因子, 是一种广泛存在的内皮细胞特异的有丝分裂原。实验研究显示低氧状态下转录因子 HIF-1 α 含量增高, 结合活性明显增加, 可以与相应的 DNA 结合, 启动 VEGF mRNA 转录, 使 VEGF 表达增高, 这是病理状态下刺激 VEGF 产生的主要方式。最近的研究表明 PI-3K 信号传导通路可以通过非缺氧依赖的方式抬高 HIF-1 α 表达而促进 VEGF 的水平。实验表明在 ILK 过高表达持续活化的肿瘤细胞中, PKB/AKT-473 丝氨酸和 mTOR(mammalian target of rapamycin)/FRAP-2448 磷酸化水平增高, HIF-1 α 和 VEGF 表达量增加; 用 siRNA 或特异性小分子质量抑制物抑制 ILK 的表达和活性后, PKB/AKT 及 mTOR/FRAP 磷酸化水平显著下降, HIF-1 α 和 VEGF 表达水平也随之降低^[17]。这说明过高表达持续活化的 ILK 可以通过激活 PKB/AKT-473 丝氨酸使 mTOR/FRAP-2448 磷酸化水平增高, 促进 HIF-1 α 产生, 从而启动 VEGF 的表达。研究已经证明活化的 mTOR/FRAP 可以使 eIF-4E 结合蛋白(eIF-4E binding protein 1, 4E-BP) 发生磷酸化从翻译起始因子 eIF-4E 上脱落, 游离的 eIF-4E 可以顺利地与 HIF-1 α 的 mRNA 结合参与启动翻译过程; 另外活化的 mTOR/FRAP 还可以激活 P70 核糖体蛋白 S6 激酶, 从而促进核糖体蛋白 S6 与其它蛋白质合成延长因子结合, 作用于蛋白质翻译过程。这一研究结果同时也阐明了低氧状态下 HIF-1 α 的 mRNA 水平并无变化而蛋白质水平显著增高的原因。

另外高表达的 ILK 还可以通过活化转录因子 NF- κ B 和 AP1 启动 VEGF 的转录表达。研究证实 AP-1 是一种转录因子复合体, 在静止的细胞中 AP-1 复合体上 DNA 结合结构域 N 端附近的 3 个氨基酸残基被 GSK-3 磷酸化, 使其不能与启动子结合。ILK 活化后使 GSK-3 磷酸化失活, 随之失去了磷酸化 AP-1 的能力, 被脱磷酸化的 AP-1 恢复了与启动子结合的能力, 进而启动 VEGF 的转录^[18]。

而核因子- κ B (Nuclear factor- κ B, NF- κ B) 未激活以前是以二聚体形式与阻遏亚基 I κ B 结合成

复合物存在于胞浆中, 当 ILK 活化后, 通过磷酸化 PKB/AKT 进一步激活下游 IKK3, 使 I κ B 磷酸化降解, 释放出的 NF- κ B 进入细胞核内, 从而与相应的启动子结合启动 VEGF 的转录 (图 2)。

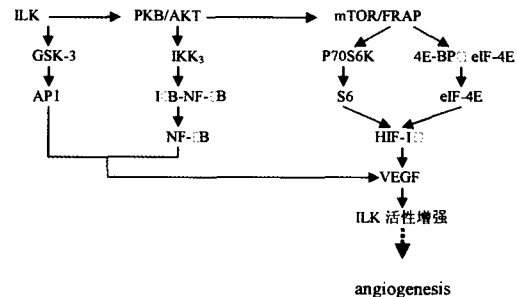


图 2 ILK 介导的 HIF-1 α 、VEGF 产生及调控细胞侵袭信号传导途径

2. VEGF 的生物学效应

VEGF 的生物学效应是通过其特异的酪氨酸激酶膜受体介导实现的, VEGF 结合到 VEGF 受体 (VEGF receptor, VEGFR) 胞外区, 引起 VEGFR 胞内激酶区特定的酪氨酸残基交叉磷酸化而活化, 进而活化的受体激活下游信号产生一系列生化级联反应活化转录因子 MAPK, 启动特定基因表达完成 VEGF 的生物学效应。PI-3K 是目前已经报道的能被 VEGF 刺激而发生磷酸化的蛋白激酶之一^[19,20]。活化的 PI-3K 可以激活 ILK, 进一步通过激活下游信号发挥 VEGF 促进细胞分裂、增殖以及诱导细胞迁移和促进血管腔形成的生物学功效。kaneko 等实验证明 VEGF 治疗的人脐静脉内皮细胞中 ILK 活性显著增强^[12], 类似的结果也表现在体外培养的上皮细胞中, 抑制用 VEGF 治疗的脐静脉内皮细胞中 ILK 的表达后, 细胞的增殖、迁移和血管的形成也会被显著抑制^[12,13]。这些研究结果都证明了 ILK 在调控 VEGF 促进新生血管形成方面起着关键的作用。

(1) ILK 与细胞增殖: 实验发现在悬浮培养的 IEC 细胞系中高表达的 ILK 能够启动 cyclinD1 表达, 从而引起 cyclinD1-CDK4 (cyclin-dependent kinase4, CDK4) 活性复合体水平上调, 促进细胞进入 S 期^[21]。另一方面抑制肿瘤细胞中过高表达的 ILK 活性能够使 cyclinD1 水平下调, 细胞停留在 G1 期^[22]。同时实验还发现 ILK 同样可以调控某些正常细胞中 cyclinD1 的表达, 从而影响这些细胞的增殖过程, 如软骨细胞和上皮细胞等; 基因敲减这些细胞中 ILK 的表达会抑制 cyclinD1 的表达和细胞增殖^[23]。

进一步的研究显示,在哺乳动物细胞中 ILK 是 WNT 信号传导所必须的。WNT 信号是细胞发育和生长调节的一个关键途径,与细胞极性建立、细胞命运决定等多个发育途径有关。在 WNT 信号途径中,细胞质中的 β -连环素(β -Catenin)与 axin、APC (adenomatous polyposis coliprotein)、GSK-3 及 PP-2A 全酶形成一个复合物, GSK-3 处于持续活化状态,而 PP-2A 的磷酸酶活性则处于半活化状态,因此 β -连环素被 GSK-3 磷酸化后降解。一旦 WNT 信号与配体结合后, GSK-3 活性被抑制,半活化的 PP-2A 就可以将 β -连环素脱磷酸化,而从复合物上解离进入核内,进一步活化目的基因,促进目的基因如周期素 D1 等的转录和表达^[24]。而通过活化 ILK 引起的 β -连环素核转移、进一步产生的核活化与 WNT 信号途径蛋白诱导的核活化相似,这也就说明 ILK 可能是 WNT 信号传导途径的下游成分,介导 WNT 信号传导调节细胞生长发育。

(2) ILK 与细胞侵袭: 实验显示过高表达的 ILK 可以通过活化转录因子 API 使金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase 9, MMP9) 表达增高,活性增强^[25]。抑制 ILK 的高表达和活性表现出了同药物抑制 MMP9 活性相同的显著抑制细胞侵袭基底膜的作用结果^[25],表明 ILK 可以通过上调和活化 MMP9 启动细胞侵袭。实验还发现 ILK 还可以通过 NF- κ B 依赖的方式刺激细胞表达环加氧酶 2 (cyclooxygenase-2, COX2)^[18],促进细胞的侵袭。

3. ILK 与细胞凋亡

ILK 启动细胞生存的机制受到 ILK 磷酸化 PKB/AKT-473-丝氨酸能力的调节,磷酸化的 PKB/AKT 可以进一步通过抑制 caspase-3 活性抑制细胞凋亡^[26]。在 ILK 过量表达的细胞中抑制 ILK 的活性或者使 PKB/AKT 失活都可以使 Caspase-3 活化而引起细胞凋亡。

研究发现被 ILK 磷酸化的 PKB/AKT-473-丝氨酸还可以通过激活下游抗细胞凋亡信号传导途径发挥促进细胞生存、抑制细胞凋亡的生物学效应的。被激活的下游抗细胞凋亡途径包括^[27]: ① ILK 可以活化 NF- κ B,活化的 NF- κ B 进入细胞核内后可以启动 LAP 蛋白的转录表达, LAP 可以抑制 caspase 3、6 及 7 的活性。② 通过磷酸化转录因子 Forkhead-256-丝氨酸抑制其转录活性,使 FAS-L 合成减少,而 FAS-L 可以通过与细胞表面 FAS 抗原结合后诱导细胞凋亡。③ 通过磷酸化 Caspase-9-196-丝氨酸和前体凋亡蛋白 Bad-136-丝氨酸使其灭活(图 3)。

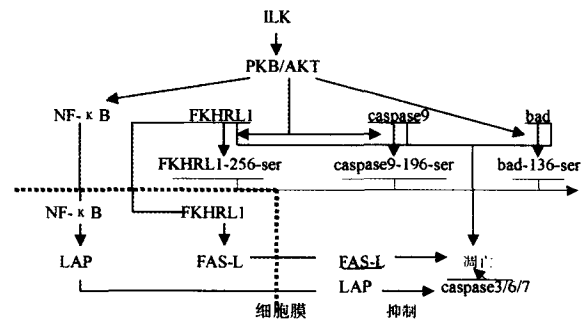


图 3 ILK 介导的抑制细胞凋亡信号传导途径

ILK 在治疗视网膜新生血管中的应用前景

大量的临床和实验研究已经表明缺血缺氧是视网膜新生血管形成的始动因素,缺氧状态下视网膜血管内皮细胞中 HIF-1 α 蛋白水平、VEGF mRNA 和蛋白水平表达增高。最近也有实验报道缺血脑组织中 ILK 表达和活性增强,实验显示脑组织缺血 1 小时再灌注时 ILK 表达增高,再灌注 2 小时 ILK 表达达到高峰。同时体外培养的肝癌细胞于 1% 氧环境下 6 小时检测 ILK mRNA 水平也显著增高^[28]。缺氧状态诱导的高表达 ILK 就可能通过激活上述的某一条或几条途径促进 VEGF 的转录表达。因此可以推测 ILK 可能同样在视网膜新生血管中扮演着重要角色,抑制 ILK 功能产生的这种双重作用效果——抑制 VEGF 的表达、抑制 VEGF 依赖的血管网形成——表明 ILK 很可能成为治疗视网膜新生血管的新思路。有待于大量的实验室和临床研究结果去验证。

参考文献

- 1 Akiyama H, Tanaka T, Itakura H, et al. Inhibition of ocular angiogenesis by an adenovirus carrying the human von Hippel-Lindau tumor-suppressor gene in vivo[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2004, 45(5):1289-96.
- 2 孙大业 马力耕 郭艳林等 细胞信号传导[M] 第三版 科学出版社 2001: 5-10.
- 3 Hannigan G.E., Leung-Hagestjein C, Fitz-Gibbon L, Coppolino M. G., Radeva G., Filmus J., Bell J.C., Dedhar S. Regulation of cell adhesion and anchorage-dependent growth by a new beta 1-integrin-linked protein kinase[J]. Nature, 1996, 379:91-96.
- 4 Tu Y., Li F., Goicoechea S., et al. The LIM-only protein PINCH directly interacts with integrin-linked kinase and is recruited to integrin-rich sites in spreading cells[J]. Mol Cell Biol. 1999, 19:2425-2434.
- 5 Wu C, Dedhar S. Integrin-linked kinase and its interactors: a new paradigm for the coupling of extracellular matrix to actin cytoskeleton and signaling complexes[J]. J Cell Biol. 2001, 155:505-510.
- 6 Mongroo PS, Johnstone CN, Naruszewicz I, et al. Beta-parvin inhibits integrin-linked kinase signaling and is downregulated in breast

- cancer[J].Oncogene.2004,23:8959-70.
- 7 Li F,Zhang Y,Wu C.Integrin-linked kinase is localized to cell-matrix focal adhesions but not cell-cell adhesion sites and the focal adhesion localization of integrin-linked kinase is regulated by the PINCH-binding ANK repeats[J].J Cell Sci.1999,112:4589-4599.
 - 8 Fukuda T,Guo L,Shi X,et al.CH-ILKBP regulates cell survival by facilitating the membrane translocation of protein kinase B/AKT [J].J Cell Biol.2003,160:1001-1008.
 - 9 曾莉 黄颂敏 整合素连接激酶与肾脏疾病[J].国外医学泌尿系统分册 2003,23 (5):606-609.
 - 10 Dedhar S, Cell-substrate interactions and signaling through ILK[J]. Curr.Opin.Cell Biol.2000,12 : 250-256.
 - 11 S.Yamaji, A.Suzuki, Y.Sugiyama, et al.A novel integrin-linked kinase-binding protein, affixin, is involved in the early stage of cell-substrate interaction[J].J.Cell Biol.153 (2001), pp.1251-1264.
 - 12 Kaneko Y,Kitazato K,Basaki Y.Integrin-linked kinase regulates vascular morphogenesis induced by vascular endothelial growth factor [J].J Cell Sci.2004,117:407-415.
 - 13 Tan C, Cruet-Hennequart S, Troussard A, et al.Regulation of tumor angiogenesis by integrin-linked kinase[J].Cancer Cell.2004,5:79-90.
 - 14 Persad S,Attwell S,Gray V, et al.Inhibition of integrin-linked kinase suppresses activation of protein kinase B/AKT and induces cell cycle arrest and apoptosis of PTEN-mutant prostate cancer cells [J].Proc Natl Acad Sci.USA.97:3207-3212,2000.
 - 15 Friedrich EB, Liu E, Sinha S, et al.Integrin-linked kinase regulates endothelial cell survival and vascular development[J].Mol Cell Biol. 2004,24:8134-8144.
 - 16 Vouret-Craviari V, Boulter E,Grall D, et al.Ilk is required for the assembly of matrix-forming adhesions and capillary morphogenesis in endothelial cells[J].J Cell Sci.2004,117:4559-4569.
 - 17 Heldin C.H.Dimerization of cell surface receptors in signal transduction[J].Cell.1995,80:213-223.
 - 18 Tan C, A.Mui A,Dedhar S.Integrin-linked kinase regulates inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression in an NF-kappa B-dependent manner[J].J.Biol.Chem.2002,277:3109-3116.
 - 19 Kevil C.G,Payne D.K,Mire E,Alexander J.S.Vascular permeability factor/vascular endothelial cell growth factor-mediated permeability occurs through disorganization of endothelial junctional proteins [J].J Biol Chem.1997,273:15099-15103.
 - 20 Gou D,Jia Q,Song H.Y, et al.Vascular endothelial cell growth factor promotes tyrosine phosphorylation of mediators of signal transduction that contain SH2 domains: Association with endothelial cell proliferation[J].J Biol Chem.1995,270:6729-6739.
 - 21 Radeva G,Petrocelli T,Behrend E, et al.Overexpression of the integrin-linked kinase promotes anchorage-independent cell cycle progression[J].J Biol Chem.1997,272(21):13937-44.
 - 22 Gruet-Hennequart S,Maubant S,Luis J, et al.alpha(v) integrins regulate cell proliferation through integrin-linked kinase (ILK) in ovarian cancer cells[J].Oncogene.2003,22(11):1688-702.
 - 23 Grashoff C,Aszodi A,Sakai T, et al.Integrin-linked kinase regulates chondrocyte shape and proliferation[J].EMBO Rep.2003,4: 432-438.
 - 24 Tan C, Costello P, Sanghera J, et al.Inhibition of integrin linked kinase (ILK) suppresses beta-catenin-Lef/Tcf-dependent transcription and expression of the E-cadherin repressor, snail, in APC-/- human colon carcinoma cells[J].Oncogene.2001,20:133-40.
 - 25 Troussard A.A,Costello P,Yoganathan T.N, et al.The Integrin Linked Kinase (ILK) induces an invasive phenotype via AP-1 transcription factor-dependent upregulation of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) [J].Oncogene 2000,19 : 5444-5452.
 - 26 Sgorbissa A,Benetti R,Marzinotto S, et al.Caspase-3 and caspase-7 but not caspase-6 cleave Gas2 in vitro: implications for microfilament reorganization during apoptosis[J].J Cell Sci.1999,112:4475-4482.
 - 27 Attwell S,Roskelley C,Dedhar S.The integrin-linked kinase (ILK) suppresses anoikis[J].Oncogene.2000,19:3811-5.
 - 28 Scandurro AB, Weldon CW, Figueroa YG, et al.Gene microarray analysis reveals a novel hypoxia signal transduction pathway in human hepatocellular carcinoma cells[J].Int J Oncol.2001,19:129-35.

(收稿时间 2007-05)