

文章编号: 1005-6947(2013)05-0643-06

· 文献综述 ·

## 波形蛋白作为肿瘤治疗新靶点的研究进展

曹效忠, 李瑾 综述 郭宝良 审校

(哈尔滨医科大学附属第二医院 乳腺外科, 黑龙江 哈尔滨 150086)

### 摘要

波形蛋白(vimentin)是中间丝蛋白家族的重要一员,在多种肿瘤组织中表达增加。笔者就vimentin作为肿瘤治疗新靶点的研究进展作一综述,主要包括:vimentin的分泌和调节及其在细胞器的分布和在细胞表面的运输;vimentin与信号通路的关系;vimentin表达与多种癌症的关系以及vimentin的药物靶点。

### 关键词

肿瘤;波形蛋白;靶向治疗;综述文献

中图分类号: R730.5 文献标志码: A



DOI:10.7659/j.issn.1005-6947.2013.05.023  
<http://www.zpwz.net/CN/abstract/abstract3505.shtml>

## Using vimentin as a potential molecular target for cancer therapy: recent progress

CAO Xiaozhong, LI Jin, GUO Baoliang

(Department of Breast Surgery, the Second Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

Corresponding author: GUO Baoliang, Email: baolianguo@yahoo.com.cn

### ABSTRACT

Vimentin is an important member of the intermediate filament (IF) proteins family, which has been found to be overexpressed in a variety of tumors. This paper overviews the progress in researches concerning vimentin as a novel molecular target for cancer therapy and the main contents include: the secretion and regulation of vimentin, and its subcellular distribution and export to cell surface; relationship between vimentin and cell signaling pathways; relations of vimentin with various cancers and the target sites of vimentin for drugs.

### KEY WORDS

Neoplasms; Vimentin; Target Therapy; Review

CLC number: R730.5 Document code: A

DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.05.023

vimentin 是中间丝蛋白家族的重要一员, 维

持细胞完整性和抵抗外界的压力。已经证实多种上皮肿瘤中 vimentin 表达增加, 这与肿瘤的增长、浸润和不良预后有关联。近年来 vimentin 作为上皮间质转化(EMT)标志物的研究取得了较大进展。很多研究显示 vimentin 作为不同肿瘤临床相关性指标有重要意义。本文对 vimentin 作为肿瘤治疗新靶点的研究进展作一综述。

收稿日期: 2012-10-08; 修订日期: 2013-02-25。

作者简介: 曹效忠, 哈尔滨医科大学附属第二医院硕士生, 主要从事乳腺癌诊断和综合治疗方面的研究。

通信作者: 郭宝良, Email: baolianguo@yahoo.com.cn

EMT 是上皮细胞发生形态改变和能动性增加并向间质细胞表型转化的一种细胞重组<sup>[1]</sup>, 具有特征性的变化是上皮细胞中 vimentin 的表达, 而正常的上皮细胞只表达角蛋白。与 EMT 过程相反的是间质上皮转化 (MET), 即间质细胞获得了上皮细胞样表型, 并且 vimentin 表达减少, 生存率降低<sup>[2]</sup>。vimentin 在很多肿瘤细胞和组织中表达增加已被报道, 包括: 前列腺癌、乳腺癌、中枢神经系统的肿瘤、胰腺癌、胃肠肿瘤和肝癌。现将 vimentin 与肿瘤有关的问题分述如下。

## 1 vimentin 的分泌和调节

vimentin 是由 466 个氨基酸组成的 53 kD 多肽, 在非螺旋状的 N 起始端和 C 末端分别有一高度保守的螺旋状的杆状结构域, 被称作 77- 残基头端和 61- 残基尾端<sup>[3]</sup>。vimentin 也可形成同聚物和异聚物 (III 型 或 IV 型中间丝蛋白), 中间丝蛋白家族成员的一些共同特性归因于一个  $\alpha$  双螺旋结构的存在, 使其可以形成高度稳定的聚合物, 这种稳定性反过来又可被整合蛋白的磷酸化状态所控制<sup>[4]</sup>。

vimentin 为体内许多激酶提供了很好的底物<sup>[5-9]</sup>, 其磷酸化作用已被证实与许多结果相关。例如: 蛋白激酶 A 主要磷酸化 vimentin 的 S38 和 S72 导致纤丝形成减少, 但这些位点的定位突变并不影响纤丝的装配, 所以磷酸化可能主要调节 vimentin 的分解。P21 激活激酶磷酸化 vimentin 的数个位点以调节 vimentin 的重组<sup>[10]</sup>。与有丝分裂相关的关键调节剂 aurora B 激酶磷酸化 vimentin, 调节细胞有丝分裂时 vimentin 纤丝的分离<sup>[11]</sup>。vimentin 还是其他转录后修饰 (瓜氨酸化、O 位 N- 乙酰葡萄糖胺修饰、泛素化) 的靶点。瓜氨酸化是精氨酸残基被肽基精氨酸脱亚胺酶催化成瓜氨酸的一个转录后的修饰过程<sup>[12]</sup>。细胞凋亡过程中, 巨噬细胞中 vimentin 发生瓜氨酸化且能产生特异性抗体<sup>[13]</sup>。神经胶质 vimentin 的 O 位 N- 乙酰葡萄糖胺的糖基化修饰与防止 vimentin 的高度磷酸化有关, 可为神经元的迁移提供一个刚性结构的支架<sup>[14]</sup>。vimentin 在活性 STAT3 蛋白抑制物 (PIAS3) 的刺激下 354 位点发生泛素化, 这可能与调节多形性胶质母细

胞瘤的结构和能动性有关<sup>[15]</sup>。以上研究表明, vimentin 在翻译后修饰方面有着重要作用, 而且有细胞特异性和组织特异性。

vimentin 由 10p13 染色体上的单拷贝基因编码。最初发现 vimentin 由 3 个元件组合以调节其表达, 随后在 vimentin 的启动子上发现一些顺式元件和相关因子。这说明基因表达的调节是复杂的, 包括 1 个 TATA 盒, 8 个 GC 盒, NF- $\kappa$ B 绑定位点, AP-1 绑定位点, PEA3 绑定位点、Sp/XKLF 绑定位点和 ZBP-89 绑定位点<sup>[16-21]</sup>。有研究<sup>[22]</sup>显示, NF- $\kappa$ B 在调节 EMT 过程中发挥重要作用; 间质细胞中 NF- $\kappa$ B 的抑制可以逆转 EMT 的过程<sup>[23]</sup>。说明 NF- $\kappa$ B 在激活和维持 EMT 的过程中发挥重要作用。既然 vimentin 在 EMT 中过表达, 而 NF- $\kappa$ B 是绑定在 vimentin 启动子上的一个转录因子, 那么肿瘤细胞 vimentin 的过表达是 NF- $\kappa$ B 激活的结果这一推理是可信的。

## 2 vimentin 在细胞器的分布和细胞表面的运输

vimentin 是细胞骨架结构蛋白的一种, 受细胞溶质的限制而存在于细胞内。Traub 等<sup>[24]</sup>预测中间丝不仅在细胞溶质中发挥作用, 也可调节 DNA 和 RNA 相关事件。然而这些功能因中间丝在细胞核内缺乏使其导入核内的定位序列而存在争议。

研究分析 vimentin 也是一种细胞外蛋白, 但缺乏分泌 vimentin 的信号序列, 而 Perides 等<sup>[25]</sup>指出富含羟基化合物和疏水性氨基酸残基的带正电荷的 vimentin 末端可将其引导到细胞膜上并绑定在脂质双层上。虽然这种运输机制尚不清楚, 但报道称 vimentin 还可通过其他方式运输到细胞表面。研究者<sup>[26]</sup>还指出结核菌感染的单核细胞表面分泌的 vimentin 可以作为自然杀伤 (NK) 细胞 NKp46 受体的配体, 促使 NK 细胞对受感染的单核细胞的识别; 还进一步证实这种结合是针对胞外的 vimentin 而不是胞内 vimentin。有趣的是中和细胞表面的 vimentin 可以使 NK 细胞溶解活性被抑制 50%; 表明 vimentin 可能在天然配体和 NKp46 受体之间扮演着交联蛋白的角色。尽管 NKp46 受体在 NK 细胞上具有高度特异性,

但有报道称,在其他类型细胞包括肿瘤细胞也有NKp46受体的表达<sup>[27]</sup>, vimentin可能绑定在特殊细胞表面的受体上发挥特殊功能,尚需要进一步证实。

### 3 vimentin与信号通路的关系

vimentin是在间充质细胞的细胞质被发现,维持着细胞体系结构和组织完整性<sup>[28]</sup>,与许多蛋白发生作用并参与多种细胞功能。vimentin与磷酸化的细胞外信号调节激酶(pErk)相互作用防止其脱磷酸化<sup>[29]</sup>。用生物化学和分子图形的方法观察到pErk的绑定位点局限于vimentin的第二个双螺旋区域并依赖钙离子;并发现vimentin通过依赖钙离子阻碍pErk去磷酸化,从而促进pErk在细胞中长距离的传输。AKT1可以绑定磷酸化的vimentin使它免受半胱天冬酶诱导的蛋白水解,并最终增加细胞能动性和软组织肉瘤的侵袭性<sup>[30]</sup>。14-3-3蛋白参与多数细胞信号和细胞循环过程,磷酸化的vimentin可与14-3-3蛋白相互作用并阻止Raf-14-3-3的组装。因此vimentin可能通过修改14-3-3蛋白调节14-3-3复合物的形成以及调控多种细胞内信号通路和细胞周期<sup>[31]</sup>。Scrib(与细胞迁徙有关的一种蛋白)与vimentin相互作用可以保护因溶酶体降解而引起的Scrib减少,预示着在EMT过程中vimentin的上调可能通过稳定Scrib来促进细胞的定向迁移,最后使细胞的侵袭能力增加<sup>[32]</sup>。以上研究表明vimentin不仅作为一种支架蛋白还能调节一些信号通路和细胞进程。

## 4 vimentin与癌症的关系

### 4.1 前列腺癌

vimentin在前列腺癌的表达主要在低分化癌和骨转移灶中,在高分化或中分化癌组织中几乎检测不到<sup>[33-34]</sup>。另外vimentin的表达与前列腺癌细胞的能动性有关,在PC-3细胞中vimentin下调后肿瘤细胞的能动性和侵袭性明显下降,但在vimentin被迫表达后,前列腺癌细胞的侵袭力并无改变。研究者推测vimentin的表达促进侵袭表型生长的同时还结合着一种没有被发现的或一

种在肿瘤发展后期出现的蛋白。另一项研究称,vimentin在PC-3M-1E8(高侵袭能力的人前列腺上皮样癌细胞系)中过表达;对侵袭力的调节可能与其通过调节c-Src来调控E-钙黏连蛋白/ $\beta$ -连环蛋白复合物有关<sup>[35]</sup>。

### 4.2 胃肠道癌症

胃癌中vimentin表达与癌症的侵袭表型显著相关,在胃癌的转移中起重要作用并可作为胃癌的一个预测指标<sup>[36]</sup>。结直肠癌vimentin基因的甲基化在进展期结直肠癌中频繁发生<sup>[37]</sup>,其甲基化是否可以作为结直肠癌早期诊断和复发的预测指标还有待证实。vimentin在结直肠癌中的表达主要与间质成分有关,而且被限制在间质成纤维细胞、微血管内皮细胞和肿瘤浸润的淋巴细胞中<sup>[38]</sup>。然而在结直肠癌细胞中也检测到vimentin的过表达。用特殊的vimentin-siRNA敲除vimentin表达后再将其复位会增加肿瘤的转移和浸润能力<sup>[39]</sup>,而且敲除70%vimentin的表达足以引起结直肠癌细胞侵袭和转移能力的改变。此外vimentin还可以增加胰腺癌细胞的侵袭性,用特异性vimentin-siRNA抑制vimentin表达后,其侵袭性下降<sup>[40]</sup>。

### 4.3 乳腺癌

vimentin在几种侵袭性乳腺癌细胞系中高表达,这种高表达与乳腺癌细胞的侵袭和转移密切相关<sup>[41-42]</sup>。非侵袭性的细胞系MCF-7在vimentin过表达后显示出能动性和侵袭性的增强;在MDA-MB-231细胞中这些特性可以被Vimentin的反义引物所下调<sup>[42]</sup>。MCF-10A细胞创伤的边缘vimentin过表达,增加了与EGF相关的细胞侵袭性<sup>[43]</sup>。人乳腺癌样本的组织学检测发现vimentin主要在激素水平低的高级别导管癌中表达<sup>[44]</sup>。最近研究表明vimentin在乳腺癌EMT过程中发挥重要作用,敲除其表达后与基因相关的乳腺癌的侵袭能力下降,对Axl和Slug/Ras诱导的乳腺癌细胞侵袭性的调节也发挥重要作用。

### 4.4 中枢神经系统肿瘤

在正常人脑组织中vimentin的高表达主要在室管膜细胞、脉络丛、脑膜细胞和一些软膜下的细胞,而在内膜细胞呈弱表达<sup>[45]</sup>。神经胶质瘤细胞中vimentin的表达与细胞的密度以及是否曾接受放疗有关,主要在低密度的细胞培养物中表达<sup>[46]</sup>。在脑膜瘤中,与浸润性肿瘤相比,磷酸化



的 vimentin 的表达与非浸润的肿瘤的关系更为紧密,而且磷酸化的 vimentin 还可能决定脑膜瘤的侵袭能力以及不同种类的分化<sup>[47]</sup>。

#### 4.5 肺癌

肺癌中 vimentin 在中度和高度分化的腺癌以及巨细胞肺癌中表达<sup>[48]</sup>,而非小细胞肺癌患者接受手术治疗后, vimentin 的过表达可能成为与低生存率有关的独立预测因素<sup>[49]</sup>。另一项研究显示糖基化的 vimentin 在肺腺癌中下调,这对于肺癌的诊断和治疗可能是一个新的生物标记<sup>[50]</sup>。此外不同的肺癌细胞系中 vimentin 的表达是不同的, PARP-1 绑定在 vimentin 启动子区域可以诱导 vimentin 在不同肺癌细胞中的表达<sup>[51]</sup>。

总之 vimentin 不仅为肿瘤检测提供一个指标,对肿瘤的发生和进展都起着重要作用。尽管其表达大多与 EMT 过程相关,但肿瘤细胞中 vimentin 的过表达也导致一些致癌事件(肿瘤细胞的侵袭和迁徙)的发生。这些事件是肿瘤细胞精细调控的结果,而 vimentin 可能在信号转导过程中作为一种支架蛋白促进与致癌基因相关的一些致癌事件发生。

### 5 vimentin 的药物靶点

vimentin 在许多肿瘤细胞和组织中过表达,与肿瘤细胞的生长、浸润和迁移相关,而且促进一些致癌事件的发生,有可能为肿瘤治疗提供一个新的靶点。尽管许多研究表明可以使用不同的治疗因素使 vimentin 的表达水平降低,但这些作用对 vimentin 表达的影响不是最主要的,而证实作为 EMT 减少的一个指标才是最重要的。

醉茄素 A (WFA) 是从醉茄中提取的一种生物活性物质,可以在头尾相对的  $\alpha$ -双螺旋二聚体之间的特异性结合位点结合 vimentin<sup>[52]</sup>。最近研究<sup>[53]</sup>表明在 vimentin 表达的细胞中存在 WAF 诱导的细胞凋亡,而这些细胞 vimentin 表达的敲除可以阻止这些反应。水飞蓟宾(黄酮木脂素是其活性成分,主要从奶蓟中提取)有很强的化学预防和抗癌活性,可以通过下调 vimentin 和 MMP-2 从而抑制前列腺癌细胞 ARCaPM 的侵袭性、能动性 and 迁徙性<sup>[54]</sup>。还有研究发现,一种特殊的被称作综合肿瘤归巢肽(CHP, 序

列征 VNTANST) 的线性肽,以 CHP-IL 12 (编码 VNTANST 的 DNA 片段直接插入到 IL-12 质粒 DNA 的 p40 亚基的终止密码子之前)融合基因的形式调控,最终导致 IL-12 在肿瘤微环境中的累积和不同的肿瘤模型。研究结果可以看出 CHP 具有很好的靶向作用和归巢作用,为不同肿瘤的治疗提供了一种很好的工具。质谱法分析发现 vimentin 是 CHP 绑定配体中的一员,表明 vimentin 在肿瘤细胞表面表达可能与特殊的配体进行连接。

上述大多数靶点已在体内检测过并无明显的毒副作用,重要的是这些靶向治疗只对肿瘤细胞中 vimentin 的表达有特异性而对正常间质细胞不起作用。对于这种特异性可能有几种解释:与发生 EMT 的细胞相比正常细胞 vimentin 呈低水平表达;在不同细胞中 vimentin 定位在不同的细胞器;肿瘤细胞中有 vimentin 变体的表达。

综上所述, vimentin 是一种多功能蛋白而且能与其他蛋白相互作用,还可能是某些生理功能的调节器。但除了维持细胞结构的完整性外, vimentin 的其他功能仍不明了。研究显示,在多种癌症中 vimentin 都有过表达而且与肿瘤的侵袭能力有关,重要的是还与肿瘤的转移和不良预后相关。但较多的研究集中在细胞内 vimentin 与肿瘤的关系,而细胞外和细胞表面 vimentin 的作用机制研究较少。所以对细胞外和细胞表面 vimentin 基因表达的调控及其功能的阐述可以使研究者很好地认识肿瘤及其转移机制。尽管所有研究都表明, vimentin 作为肿瘤临床相关的生物标记有显著意义,但其在致癌事件中的作用应投入更多的研究。根据现有资料可以认为肿瘤细胞中 vimentin 的表达有望成为靶向治疗的新靶点和临床预测、诊断的一种新工具。

#### 参考文献

- [1] Thiery JP. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression[J]. Nat Rev Cancer, 2002, 2(6):442-454.
- [2] Chaffer CL, Brennan JP, Slavin JL, et al. Mesenchymal-to-epithelial transition facilitates bladder cancer metastasis: role of fibroblast growth factor receptor-2[J]. Cancer Res, 2006, 66(23):11271-11278.
- [3] Goldie KN, Wedig T, Mitra AK, et al. Dissecting the 3-D structure of vimentin intermediate filaments by cryo-electron tomography[J]. J

- Struct Biol, 2007, 158(3):378–385.
- [4] Ku NO, Liao J, Chou CF, et al. Implications of intermediate filament protein phosphorylation[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 1996, 15(4):429–444.
- [5] Huang TJ, Lee TT, Lee WC, et al. Autophosphorylation-dependent protein kinase phosphorylates Ser25, Ser38, Ser65, Ser71, and Ser411 in vimentin and thereby inhibits cytoskeletal intermediate filament assembly[J]. *J Protein Chem*, 1994, 13(6):517–525.
- [6] Ando S, Tanabe K, Gonda Y, et al. Domain- and sequence-specific phosphorylation of vimentin induces disassembly of the filament structure[J]. *Biochemistry*, 1989, 28(7):2974–2979.
- [7] Ando S, Tokui T, Yamauchi T, et al. Evidence that Ser-82 is a unique phosphorylation site on vimentin for Ca<sup>2+</sup>-calmodulin-dependent protein kinase II[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1991, 175(3):955–962.
- [8] Nakamura Y, Hashimoto R, Amano M, et al. Localized phosphorylation of vimentin by rho-kinase in neuroblastoma N2a cells[J]. *Genes Cells*, 2000, 5(10):823–837.
- [9] Cheng TJ, Tseng YF, Chang WM, et al. Retaining of the assembly capability of vimentin phosphorylated by mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase-2[J]. *J Cell Biochem*, 2003, 89(3):589–602.
- [10] Goto H, Tanabe K, Manser E, et al. Phosphorylation and reorganization of vimentin by p21-activated kinase (PAK)[J]. *Genes Cells*, 2002, 7(2):91–97.
- [11] Goto H, Yasui Y, Kawajiri A, et al. Aurora-B regulates the cleavage furrow-specific vimentin phosphorylation in the cytokinetic process[J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(10):8526–8530.
- [12] van Venrooij WJ, Pruijn GJ. Citrullination: a small change for a protein with great consequences for rheumatoid arthritis[J]. *Arthritis Res*, 2000, 2(4):249–251.
- [13] Vossenaar ER, Radstake TR, van der Heijden A, et al. Expression and activity of citrullinating peptidylarginine deiminase enzymes in monocytes and macrophages[J]. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63(4):373–381.
- [14] Farach AM, Galileo DS. O-GlcNAc modification of radial glial vimentin filaments in the developing chick brain[J]. *Brain Cell Biol*, 2008, 36(5–6):191–202.
- [15] Wang L, Zhang J, Banerjee S, et al. Sumoylation of vimentin354 is associated with PIAS3 inhibition of glioma cell migration[J]. *Oncotarget*, 2010, 1(7):620–627.
- [16] Rittling SR, Baserga R. Functional analysis and growth factor regulation of the human vimentin promoter[J]. *Mol Cell Biol*, 1987, 7(11):3908–3915.
- [17] Lilienbaum A, Paulin D. Activation of the human vimentin gene by the Tax human T-cell leukemia virus. I. Mechanisms of regulation by the NF-kappa B transcription factor[J]. *J Biol Chem*, 1993, 268(3):2180–2188.
- [18] Rittling SR, Coutinho L, Amram T, et al. AP-1/jun binding sites mediate serum inducibility of the human vimentin promoter[J]. *Nucleic Acids Res*, 1989, 17(4):1619–1633.
- [19] Chen JH, Vercamer C, Li Z, et al. PEA3 transactivates vimentin promoter in mammary epithelial and tumor cells[J]. *Oncogene*, 1996, 13(8):1667–1675.
- [20] Zhang X, Diab IH, Zehner ZE. ZBP-89 represses vimentin gene transcription by interacting with the transcriptional activator, Sp1[J]. *Nucleic Acids Res*, 2003, 31(11):2900–2914.
- [21] Wieczorek E, Lin Z, Perkins EB, et al. The zinc finger repressor, ZBP-89, binds to the silencer element of the human vimentin gene and complexes with the transcriptional activator, Sp1[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(17):12879–12888.
- [22] Min C, Eddy SF, Sherr DH, et al. NF-kappaB and epithelial to mesenchymal transition of cancer[J]. *J Cell Biochem*, 2008, 104(3):733–744.
- [23] Huber MA, Azoitei N, Baumann B, et al. NF-kappaB is essential for epithelial-mesenchymal transition and metastasis in a model of breast cancer progression[J]. *J Clin Invest*, 2004, 114(4):569–581.
- [24] Traub P, Shoeman RL. Intermediate filament proteins: cytoskeletal elements with gene-regulatory function?[J]. *Int Rev Cytol*, 1994, 154:1–103.
- [25] Perides G, Harter C, Traub P. Electrostatic and hydrophobic interactions of the intermediate filament protein vimentin and its amino terminus with lipid bilayers[J]. *J Biol Chem*, 1987, 262(28):13742–13749.
- [26] Garg A, Barnes PF, Porgador A, et al. Vimentin expressed on Mycobacterium tuberculosis-infected human monocytes is involved in binding to the NKp46 receptor[J]. *J Immunol*, 2006, 177(9):6192–6198.
- [27] Srivastava BI, Srivastava MD. Expression of natural cytotoxicity receptors NKp30, NKp44, and NKp46 mRNAs and proteins by human hematopoietic and non-hematopoietic cells[J]. *Leuk Res*, 2006, 30(1):37–46.
- [28] Franke WW, Grund C, Kuhn C, et al. Formation of cytoskeletal elements during mouse embryogenesis. III. Primary mesenchymal cells and the first appearance of vimentin filaments[J]. *Differentiation*, 1982, 23(1):43–59.
- [29] Perlson E, Michaelevski I, Kowalsman N, et al. Vimentin binding to phosphorylated Erk sterically hinders enzymatic dephosphorylation of the kinase[J]. *J Mol Biol*, 2006, 364(5):938–944.
- [30] Zhu QS, Rosenblatt K, Huang KL, et al. Vimentin is a novel AKT1 target mediating motility and invasion[J]. *Oncogene*, 2011, 30(4):457–470.
- [31] Tzivion G, Luo ZJ, Avruch J. Calyculin A-induced vimentin phosphorylation sequesters 14-3-3 and displaces other 14-3-3

- partners in vivo[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(38):29772-29778.
- [32] Phua DC, Humbert PO, Hunziker W. Vimentin regulates scribble activity by protecting it from proteasomal degradation[J]. *Mol Biol Cell*, 2009, 20(12):2841-2855.
- [33] Zhao Y, Yan Q, Long X, et al. Vimentin affects the mobility and invasiveness of prostate cancer cells[J]. *Cell Biochem Funct*, 2008, 26(5):571-577.
- [34] Lang SH, Hyde C, Reid IN, et al. Enhanced expression of vimentin in motile prostate cell lines and in poorly differentiated and metastatic prostate carcinoma[J]. *Prostate*, 2002, 52(4):253-263.
- [35] Wei J, Xu G, Wu M, et al. Overexpression of vimentin contributes to prostate cancer invasion and metastasis via src regulation[J]. *Anticancer Res*, 2008, 28(1A):327-334.
- [36] Fuyuhiko Y, Yashiro M, Noda S, et al. Clinical significance of vimentin-positive gastric cancer cells[J]. *Anticancer Res*, 2010, 30(12):5239-5243.
- [37] Shirahata A, Sakata M, Sakuraba K, et al. Vimentin methylation as a marker for advanced colorectal carcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(1):279-281.
- [38] Ngan CY, Yamamoto H, Seshimo I, et al. Quantitative evaluation of vimentin expression in tumour stroma of colorectal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2007, 96(6):986-992.
- [39] McInroy L, Määttä A. Down-regulation of vimentin expression inhibits carcinoma cell migration and adhesion[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 360(1):109-114.
- [40] Walsh N, O'Donovan N, Kennedy S, et al. Identification of pancreatic cancer invasion-related proteins by proteomic analysis[J]. *Proteome Sci*, 2009, 7:3.
- [41] Gilles C, Polette M, Mestdagt M, et al. Transactivation of vimentin by beta-catenin in human breast cancer cells[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(10):2658-2664.
- [42] Korsching E, Packeisen J, Liedtke C, et al. The origin of vimentin expression in invasive breast cancer: epithelial-mesenchymal transition, myoepithelial histogenesis or histogenesis from progenitor cells with bilinear differentiation potential?[J]. *J Pathol*, 2005, 206(4):451-457.
- [43] Gilles C, Polette M, Zahm JM, et al. Vimentin contributes to human mammary epithelial cell migration[J]. *J Cell Sci*, 1999, 112(Pt 24):4615-4625.
- [44] Domagala W, Lasota J, Bartkowiak J, et al. Vimentin is preferentially expressed in human breast carcinomas with low estrogen receptor and high Ki-67 growth fraction[J]. *Am J Pathol*, 1990, 136(1):219-227.
- [45] Yamada T, Kawamata T, Walker DG, et al. Vimentin immunoreactivity in normal and pathological human brain tissue[J]. *Acta Neuropathol*, 1992, 84(2):157-162.
- [46] Trog D, Yeghiazaryan K, Schild HH, et al. Up-regulation of vimentin expression in low-density malignant glioma cells as immediate and late effects under irradiation and temozolomide treatment[J]. *Amino Acids*, 2008, 34(4):539-545.
- [47] Kawahara E, Oda Y, Ooi A, et al. Expression of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in peripheral nerve sheath tumors. A comparative study of immunoreactivity of GFAP, vimentin, S-100 protein, and neurofilament in 38 schwannomas and 18 neurofibromas[J]. *Am J Surg Pathol*, 1988, 12(2):115-120.
- [48] Upton MP, Hirohashi S, Tome Y, et al. Expression of vimentin in surgically resected adenocarcinomas and large cell carcinomas of lung[J]. *Am J Surg Pathol*, 1986, 10(8):560-567.
- [49] Al-Saad S, Al-Shibli K, Donnem T, et al. The prognostic impact of NF-kappaB p105, vimentin, E-cadherin and Par6 expression in epithelial and stromal compartment in non-small-cell lung cancer[J]. *Br J Cancer*, 2008, 99(9):1476-1483.
- [50] Rho JH, Roehrl MH, Wang JY. Glycoproteomic analysis of human lung adenocarcinomas using glycoarrays and tandem mass spectrometry: differential expression and glycosylation patterns of vimentin and fetuin A isoforms[J]. *Protein J*, 2009, 28(3-4):148-160.
- [51] Chu S, Xu H, Ferro TJ, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase-1 regulates vimentin expression in lung cancer cells[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2007, 293(5):L1127-1134.
- [52] Bargagna-Mohan P, Hamza A, Kim YE, et al. The tumor inhibitor and antiangiogenic agent withaferin A targets the intermediate filament protein vimentin[J]. *Chem Biol*, 2007, 14(6):623-634.
- [53] Lahat G, Zhu QS, Huang KL, et al. Vimentin is a novel anti-cancer therapeutic target; insights from in vitro and in vivo mice xenograft studies[J]. *PLoS One*, 2010, 5(4):e10105.
- [54] Wu KJ, Zeng J, Zhu GD, et al. Silibinin inhibits prostate cancer invasion, motility and migration by suppressing vimentin and MMP-2 expression[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2009, 30(8):1162-1168.

( 本文编辑 姜晖 )

本文引用格式：曹效忠，李瑾，郭宝良. 波形蛋白作为肿瘤治疗新靶点的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2013, 22(5):643-648. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.05.023

Cite this article as: CAO XZ, LI J, GUO BL. Using vimentin as a potential molecular target for cancer therapy: recent progress[J]. *Chin J Gen Surg*, 2013,22(5):643-648. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2013.05.023