论文

Kindlin-1和Kindlin-2的差异表达与食管癌的进程及流行病学特点的相关性

王鹏^{1,2}, 战军¹, 宋佳桂¹, 王允玲³, 方伟岗^{1,2*}, 刘芝华^{4*}, 张宏权^{1*}

1. 北京大学医学部人体解剖与组织胚胎学系, 恶性肿瘤发生与转化医学教育部重点实验室, 天然药物及仿生药物国家重点实验室, 北京 100191;

2. 北京大学医学部病理学系, 北京 100191;

3. 北京大学医学部心血管研究所, 北京 100191;

4. 中国医学科学院肿瘤医院分子肿瘤国家重点实验室, 北京 100021

* 联系人, E-mail: hongquan.zhang@bjmu.edu.cn; wgfang@bjmu.edu.cn; liuzh@cicams.ac.cn

收稿日期: 2017-02-08; 接受日期: 2017-03-31; 网络版发表日期: 2017-12-27

中国科技部基金(批准号: 2016YFC1302103, 2015CB553906, 2013CB910501)、国家自然科学基金(批准号: 81230051, 81472734, 31170711, 81321003, 81301802, 30830048)、北京自然科学基金(批准号: 7120002)、北京大学教育部111项目(批准号: BMU20120314, BMU20130364)和北京教育局领导学科项目资助

摘要 食管癌是中国最致命的恶性肿瘤之一,但其病因和危险因素的分子机制仍不清楚.整合素相互作用蛋白Kindlin-1和Kindlin-2可以激活跨膜受体整合素,调节肿瘤细胞的生长、侵袭和转移.本研究首次发现,在中国食管癌患者中,Kindlin-1和Kindlin-2呈现差异表达的特点.采用免疫组织化学的方法在220例食管癌患者中评估了Kindlin-1和Kindlin-2的表达情况,发现它们不仅与食管癌的进展有关,还与食管癌的各种流行病学因素有关,包括吸烟情况、家族史等. Oncomine数据库也提示,与正常食管组织相比,食管癌中Kindlin-1与Kindlin-2的表达水平都有明显升高.然而,Kindlin-1在分化良好的肿瘤中高度表达,而Kindlin-2则相反,在分化不良的肿瘤中高度表达.另外,Kindlin-1和Kindlin-2在食管癌的进展中分别起到了抑制和促进的作用.此外,本研究首次将Kindlin-1和Kindlin-2的表达水平与食管癌的家族遗传背景和生活习惯联系起来.有助于为食管癌的流行病学特点找到发病分子机制.

关键词 Kindlin-1, Kindlin-2, 食管癌, 流行病学

食管癌是世界上最常见的肿瘤之一,每年新增病例可达480000例,同时其死亡率高居所有肿瘤的第6位,5年生存率仅为20%^[1,2].食管癌主要分为鳞癌和腺癌两种组织学分型,在中国食管鳞癌患者占绝大多数^[3].尽管研究领域近期已经取得了一些进展^[4,5],但传统的治

疗方法如手术治疗、放疗和化疗等似乎效果不显著.

Kindlin家族包括3个成员,Kindlin-1, Kindlin-2以及Kindlin-3.它们最显著的特点就是都含有298个氨基酸组成的FERM结构域,并且被PH (pleckstrin homology) 结构域分成两部分. Kindlin-1, Kindlin-2和Kindlin-3分

引用格式: 王鹏,战军,宋佳桂,等. Kindlin-1和Kindlin-2的差异表达与食管癌的进程及流行病学特点的相关性. 中国科学: 生命科学, 2018, 48: 93–101, doi: 10.1360/N052017-00207

英文版见: Wang P, Zhan J, Song J G, et al. Differential expression of Kindlin-1 and Kindlin-2 correlates with esophageal cancer progression and epidemiology. Sci China Life Sci, 2017, 60: 1214–1222, doi: 10.1007/s11427-016-9044-5

别在上皮细胞、中胚层来源的组织以及造血细胞中高表达^[6,7]。很多研究表明, Kindlins蛋白参与整合素的激活和胚胎发育的调控, 也可以作为衔接蛋白调节细胞的增殖、分化和迁移^[8]。此外, Kindlins的异常表达和异位表达也与多种肿瘤的发生和进展相关^[9]。

很多研究证明Kindlins的正常表达至关重要。Kindlin-1主要在内外胚层来源的上皮细胞中高表达, Kindlin-1的功能缺失会导致伤口愈合减缓, 表皮萎缩, 皮肤异染色质沉积以及破坏性牙周病等, 被称为Kindler综合征^[10-12]。一些研究表明, 肺癌、结直肠癌、乳腺癌和胰腺癌中Kindlin-1的表达明显增加, Kindlin-1还可以促进乳腺癌向肺部转移^[13-15]。并且, 本研究组之前也证明了Kindlin-1可以作为适配器, 增强Smad3与TβRI之间的相互作用, 从而促进Smad3的磷酸化以及入核。Kindlin-1的表达也与结直肠癌的进展有关, 可以看作是结直肠癌的预后指标^[16]。

Kindlin-2在癌症进展中的作用同样非常重要。Kindlin-2在乳腺癌中的研究更加广泛, Kindlin-2可以直接稳定EGFR来调节乳腺癌的进展^[17]。Yu等人^[18,19]发现, Kindlin-2可以与TCF4和β-catenin相互作用, 激活Wnt信号通路并下调microRNA-200家族成员的表达水平, 从而促进乳腺癌的侵袭。此外, 肺癌、前列腺癌、胰腺癌和肝癌中都发现Kindlin-2的表达水平明显增加^[20-23]。Zhang等人^[1,24]发现, 在食管鳞癌中, miR-200b可以抑制Kindlin-2/整合素β1/Akt信号通路, 调节细胞骨架, 抑制黏着斑的形成, 抑制肿瘤的迁移和侵袭。更重要的是, Kindlin-2, Annexin II与myosin-9可以作为生物标记物, 联合预测食管鳞癌患者的无病生存期以及总生存期^[25]。然而, Kindlin-1在食管癌中的表达情况及Kindlins与食管癌临床病理特征之间的关系都未见报道。本研究检测了食管癌患者Kindlin-1和Kindlin-2的表达情况, 并确认了其食管癌进展、分化, 患者的吸烟史、家族史及肿瘤侵袭状态的相关性。

1 材料与方法

1.1 病人标本

收集220例未经治疗的食管癌患者的食管癌组织及相邻的正常食管组织。北京大学伦理委员会批准了本研究使用的食管癌标本以及与之相关的正常组

织标本(审批号ZRLW-5)。处理人标本的方法与《赫尔辛基宣言》(2008年修订)的伦理标准一致, 贯彻了Springer.com上知情同意的有关政策。患者的家族史, 吸烟史, 饮酒史以及病理诊断等特征见于网络版附表1。

1.2 免疫组织化学

所有标本均用福尔马林固定和石蜡包埋, 切片后脱蜡水化, 用0.3%的过氧化氢处理标本30 min以去除内源性过氧化物酶, 然后在枸橼酸钠缓冲液中加热20 min进行抗原修复。使用Kindlin-1(本研究室制备的多克隆抗体)以及Kindlin-2抗体(Millipore, 美国)在4℃的条件下孵育过夜。使用免疫组化三步法反应体系, 采用Poly-HRP抗小鼠/兔IgG反应体系(中杉金桥, 北京)和二氨基联苯胺(中杉金桥)联合显色, 苏木精复染。阴性对照用磷酸盐缓冲溶液PBS代替一抗。所有标本均由两名独立的病理学家进行评分。评分标准为: 0代表无染色, 1代表弱染色, 2代表中度染色, 3代表强染色。

1.3 统计分析

采用Student's *t*检验和单因素方差分析的统计方法, 分析了Kindlin-1和Kindlin-2的表达水平与患者临床进程及流行病学特征的相关性。所有的统计分析均在SAS软件中进行。P<0.05时, 结果认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 Kindlin-1和Kindlin-2在食管癌中差异表达

Kindlin-1和Kindlin-2的异常表达与很多肿瘤有关, 然而它们在食管癌中的表达情况仍不为人所知。为此, 收集了220例食管癌标本及其相对应的正常食管组织。免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)分析显示, Kindlin-1主要在食管的正常鳞状上皮细胞的细胞质和食管癌细胞中表达, 而Kindlin-2主要在食管癌间质中的成纤维细胞中表达。值得注意的是, 与正常的食管组织(图1A~D)相比, Kindlin-1与Kindlin-2在食管癌中均显著上调, 并且Kindlin-2的表达略低于Kindlin-1(图1A和C)。半定量分析也证实, 与对照组的正常组织相比, 食管癌中Kindlin-1和Kindlin-2的表达量均升高(图1E

图 1 食管癌和正常食管组织中Kindlin-1和Kindlin-2的表达分析

A~D: 正常食管(A和C)和食管癌组织(B和D)中Kindlin-1和Kindlin-2的表达水平; E和F: 肿瘤和正常组织中Kindlin-1 (E)和Kindlin-2 (F)表达的半定量分析($n=220$); G和H: Oncomine中Su Esophagus 2 (G)和Kim Esophagus (H)数据库里Kindlin-1和Kindlin-2的表达情况; I~L: 食管癌中Kindlin-1和Kindlin-2的表达定位

和F). 来自Oncomine的Su Esophagus和KimEsophagus数据库与之前的结果一致, 进一步地支持了上述结论(图1G和H). 本课题组还发现, Kindlin-1和Kindlin-2分别在上皮和基质细胞中表达(图1I~L). 因此, 上述数据证明Kindlin-1和Kindlin-2在食管癌中差异表达.

2.2 Kindlin-1和Kindlin-2的表达水平与食管癌的分化和进展有关

鉴于Kindlin-1与Kindlin-2在食管癌的上皮和基质细胞中差异表达, 想知道其表达水平是否与肿瘤的病理学特征有关. 为此, 针对220例食管癌标本的分化程度以及进展情况进行了Kindlin-1和Kindlin-2表达水平的相关分析. 结果表明, Kindlin-1和Kindlin-2均与食管癌的分化程度有关(Kindlin-1, $P=0.0001$; Kindlin-2, $P=0.0152$; 表1和2). 值得注意的是, Kindlin-1的表达与肿瘤细胞的分化程度成正相关, 分化程度越高, Kindlin-1的表达量越高(图2A~C), 而Kindlin-2则正好相反(图2D~F), 分化程度越低, Kindlin-1的表达量越高. 半定量分析的结果也与上述结论相一致(图2G和H). 此外, Kindlin-1的表达水平在食管癌 I 期标本中较高, 而Kindlin-2却在 II~III期标本中表达较高(图2I和J). Kindlin-1和Kindlin-2与食管癌患者的疾病进展显著相关(Kindlin-1, $P=0.004$; Kindlin-2, $P=0.0053$; 表1和2).

2.3 食管癌中的Kindlin-1和Kindlin-2表达水平与吸烟史、家族史和肿瘤侵袭状态有关

由于食管癌的发生有地域性, 与生活习惯、家族遗传有很大相关性, 接下来就探索其表达水平是否与食管癌的流行病学因素有关. 因此探索了食管癌中Kindlin-1和Kindlin-2的表达水平与各种流行病学因素(包括吸烟史、饮酒史、食用腌制食物史以及家族史等)之间的联系. 结果表明, Kindlin-1在非吸烟患者($P=0.003$)和有家族史的患者($P=0.0453$)中表达较高(图3A和C), 而Kindlin-2则恰好相反, 在吸烟患者($P=0.0285$)和无家族史的患者($P=0.0035$)中表达较高(图3B和D). 此外, 与低侵袭性食管癌相比, 高侵袭性的食管癌有更低的Kindlin-1表达和更高的Kindlin-2表达(图3E和F). 然而, 关于年龄、性别、肿瘤的TNM分期, 肿瘤位置和淋巴结转移情况等, Kindlin-1和Kindlin-2的表达水平没有显示出明显的相关性(表1和2, 网络版附 图1A~P). 总而言之, 以上结果证明Kindlin-1和Kindlin-2的表达水

平与患者的吸烟史、家族史和肿瘤的侵袭情况有关.

3 讨论

之前的很多研究表明, Kindlin-1和Kindlin-2在多种肿瘤的起始和进展中发挥了重要作用. 敲低Kindlin-2会减少黏着斑的形成, 进而抑制食管癌细胞的迁移和侵袭^[24]. 但Kindlin-1与食管癌的相关性以及食管癌中Kindlin-1和Kindlin-2表达水平的比较仍未明确. 本研究对比研究并发现Kindlin-1和Kindlin-2在食管癌中差异表达, 并且在食管癌的进展中发挥相反的作用. 本研究表明, Kindlin-1和Kindlin-2分别定位于正常鳞状上皮细胞和食管基质细胞. 本研究组之前也发现了类似现象, 在内皮来源的组织中发现Kindlin-1的表达水平较高, 而Kindlin-2的表达则相对较低^[7]. 本研究提示, Kindlin-1和Kindlin-2在食管癌中差异表达, 并且可能发挥相反的功能. 由于Kindlin-1在高分化和早期的食管癌标本中高表达, 很有可能抑制食管癌的进展. 相比之下, Kindlin-2在低分化和晚期食管癌中高表达, 提示它可以促进食管癌的进展. 上述结论与Kindlin-1和Kindlin-2在肺癌中的作用类似^[26]. 此外, 有研究表明Kindlin-1可以通过激活TGF- β 信号通路促进结直肠癌和乳腺癌的生长和转移. 考虑到Kindlin-1在食管癌中可能起到抑制的作用, 认为Kindlin-1在不同肿瘤中的作用不同^[14,16].

在对临床病理特征的分析中, 本课题组确定了Kindlin-2的表达水平与肿瘤分化程度成反比. Kindlin-2在 II~III期肿瘤中表达较高, 表明Kindlin-2可能起到促进肿瘤进展的作用. 之前的研究表明, Kindlin-2可以与 β -catenin和TCF4形成复合体, 激活Wnt信号通路并且抑制miRNA-200的表达以促进肿瘤的转移和基因组的不稳定性^[18,19,27]. 同时, miRNA-200b也可以通过抑制Kindlin-2/整合素 $\beta 1$ /Akt信号通路来抑制食管癌的侵袭^[1]. 在将来的研究中, 将进一步探索食管癌中Kindlin-1和Kindlin-2作用不同的具体分子机制.

Kindlin家族成员与肿瘤流行病学的关系仍然不为人所知. 本研究首次发现, Kindlin-1和Kindlin-2的表达与患者的家族史和吸烟史有关, 表明生活习惯和遗传因素可能会影响Kindlin家族的表达水平. 然而, 性别、年龄、肿瘤的TNM分期、饮酒史和食用腌制食物史却与Kindlins的表达水平无关. 因此, 食管癌患者的家族史和吸烟史有可能会影响Kindlin-1和Kindlin-2

图 2 Kindlin-1和Kindlin-2的表达水平与食管癌的分化和进展有关

A~F: Kindlin-1和Kindlin-2在高分化, 中分化和低分化食管癌中的表达情况; G和H: Kindlin-1 (G)与Kindlin-2 (H)的表达情况与食管癌分化程度的相关性; I和J: Kindlin-1 (I)和Kindlin-2 (J)表达情况与肿瘤分期的相关性

表1 Kindlin-1的表达情况与食管癌患者各种临床病理因素的关系^{a)}

	Kindlin-1的表达水平								<i>P</i> value
	0		1		2		3		
年龄(岁)	18	8.18%	52	23.64%	74	33.64%	76	34.55%	0.7605*
≤60	10	4.55%	26	11.82%	35	15.91%	42	19.09%	
>60	8	3.64%	26	11.82%	39	17.73%	34	15.45%	
性别									0.8524*
男	13	5.91%	38	17.27%	57	25.91%	54	24.55%	
女	5	2.27%	14	6.36%	17	7.73%	22	10.00%	
TNM									
T									0.8964*
T ₁ ~T ₂	7	3.18%	19	8.64%	35	15.91%	29	13.18%	
T ₃ ~T ₄	11	5.00%	33	15.00%	39	17.73%	47	21.36%	
N									0.9978*
N ₀	12	5.45%	35	15.91%	49	22.27%	51	23.18%	
N ₁	6	2.73%	17	7.73%	25	11.36%	25	11.36%	
M									
M ₀	18	8.18%	52	23.64%	74	33.64%	76	34.55%	
吸烟史									0.0030*
无	6	2.73%	27	12.27%	37	16.82%	53	24.09%	
有	12	5.45%	25	11.36%	37	16.82%	23	10.45%	
饮酒史									0.5409*
无	15	6.82%	31	14.09%	45	20.45%	57	25.91%	
有	3	1.36%	21	9.55%	29	13.18%	19	8.64%	
食用腌制食物									0.7889*
偶尔	11	5.00%	39	17.73%	50	22.73%	51	23.18%	
经常	7	3.18%	13	5.91%	24	10.91%	25	11.36%	
家族史									0.0453*
无	17	7.73%	45	20.45%	54	24.55%	58	26.36%	
有	1	0.45%	7	3.18%	20	9.09%	18	8.18%	
位置									0.7511**
食管上段	2	0.91%	6	2.73%	7	3.18%	12	5.45%	
食管中段	9	4.09%	29	13.18%	45	20.45%	39	17.73%	
食管下段	7	3.18%	17	7.73%	22	10.00%	25	11.36%	
淋巴结转移情况									0.2862*
无淋巴结转移	8	3.64%	33	15.00%	45	20.45%	49	22.27%	
有淋巴结转移	10	4.55%	19	8.64%	29	13.18%	27	12.27%	
侵袭情况									0.0131*
侵袭到肌层以下	4	1.82%	17	7.73%	41	18.64%	37	16.82%	
侵袭到全层	14	6.36%	35	15.91%	33	15.00%	39	17.73%	
分期									0.0040*
I期	7	3.18%	18	8.18%	43	19.55%	46	20.91%	
II~III期	11	5.00%	34	15.45%	31	14.09%	30	13.64%	
分化程度									<0.0001**
低分化	10	4.55%	22	10.00%	17	7.73%	17	7.73%	
中分化	5	2.27%	19	8.64%	28	12.73%	19	8.64%	
高分化	3	1.36%	11	5.00%	29	13.18%	40	18.18%	

a) *n*=220; *, Student' *t* test; **, One Way ANOVA test

表 2 Kindlin-2 的表达情况与食管癌患者各种临床病理因素的关系^{a)}

	Kindlin-2 的表达水平								<i>P</i> value
	0		1		2		3		
年龄(岁)	134	60.91%	53	24.09%	24	10.91%	9	4.09%	0.9676 [*]
≤60	68	30.91%	27	12.27%	15	6.82%	3	1.36%	
>60	66	30.00%	26	11.82%	9	4.09%	6	2.73%	
性别									0.4411 [*]
男	102	46.36%	36	16.36%	18	8.18%	6	2.73%	
女	32	14.55%	17	7.73%	6	2.73%	3	1.36%	
TNM									
T									0.6689 [*]
T ₁ ~T ₂	54	24.55%	21	9.55%	11	5.00%	4	1.82%	
T ₃ ~T ₄	80	36.36%	32	14.55%	13	5.91%	5	2.27%	
N									0.2724 [*]
N ₀	87	39.55%	35	15.91%	18	8.18%	7	3.18%	
N ₁	47	21.36%	18	8.18%	6	2.73%	2	0.91%	
M									
M ₀	134	60.91%	53	24.09%	24	10.91%	9	4.09%	
吸烟史									0.0285 [*]
无	78	35.45%	33	15.00%	11	5.00%	1	0.45%	
有	56	25.45%	20	9.09%	13	5.91%	8	3.64%	
饮酒史									0.7200 [*]
无	89	40.45%	39	17.73%	15	6.82%	5	2.27%	
有	45	20.45%	14	6.36%	9	4.09%	4	1.82%	
食用腌制									0.8439 [*]
食物									
偶尔	91	41.36%	38	17.27%	15	6.82%	7	3.18%	
经常	43	19.55%	15	6.82%	9	4.09%	2	0.91%	
家族史									0.0035 [*]
无	99	45.00%	43	19.55%	23	10.45%	9	4.09%	
有	35	15.91%	10	4.55%	1	0.45%	0	0.00%	
位置									0.6783 ^{**}
食管上段	14	6.36%	8	3.64%	4	1.82%	1	0.45%	
食管中段	71	32.27%	36	16.36%	10	4.55%	5	2.27%	
食管下段	49	22.27%	9	4.09%	10	4.55%	3	1.36%	
淋巴结转									0.2832 [*]
移情况									
无淋巴结	83	37.73%	36	16.36%	12	5.45%	4	1.82%	
转移									
有淋巴结	51	23.18%	17	7.73%	12	5.45%	5	2.27%	
转移									
侵袭情况									0.0026 [*]
侵袭到肌									
层以下	71	32.27%	18	8.18%	9	4.09%	1	0.45%	
侵袭到全层	63	28.64%	35	15.91%	15	6.82%	8	3.64%	
分期									0.0053 [*]
I 期	76	34.55%	29	13.18%	7	3.18%	2	0.91%	
II~III 期	58	26.36%	24	10.91%	17	7.73%	7	3.18%	
分化程度									0.0152 ^{**}
低分化	31	14.09%	21	9.55%	9	4.09%	5	2.27%	
中分化	46	20.91%	13	5.91%	10	4.55%	2	0.91%	
高分化	57	25.91%	19	8.64%	5	2.27%	2	0.91%	

a) *n*=220; *, Student's *t* test; **, One Way ANOVA test

图3 Kindlin-1和Kindlin-2的表达水平与吸烟史(A和B),食管癌家族史(C和D)及肿瘤浸润状态(E和F)的相关性

的表达,从而解释了遗传因素和吸烟习惯可导致食管癌发生的分子机制.另,可能对食管癌的早期筛查,发病前预警有重要意义.

总之,本研究证明Kindlin-1和Kindlin-2的表达与食管癌的进展有关,也为遗传因素和吸烟习惯等导致食管癌发生提供了分子机制.

参考文献

- 1 Zhang H F, Alshareef A, Wu C, et al. Loss of miR-200b promotes invasion via activating the Kindlin-2/integrin β 1/AKT pathway in esophageal squamous cell carcinoma: an E-cadherin-independent mechanism. *Oncotarget*, 2015, 6: 28949–28960
- 2 Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66: 7–30
- 3 Kuang J J, Jiang Z M, Chen Y X, et al. Smoking exposure and survival of patients with Esophagus cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract*, 2016, 2016: 1–10
- 4 Xu Y, Lu S. Metformin inhibits Esophagus cancer proliferation through upregulation of USP7. *Cell Physiol Biochem*, 2013, 32: 1178–1186
- 5 Shafae A, Dastyar D Z, Islamian J P, et al. Inhibition of tumor energy pathways for targeted esophagus cancer therapy. *Metabolism*, 2015, 64: 1193–1198
- 6 Plow E F, Das M, Bialkowska K, et al. Of Kindlins and cancer. *Discoveries (Craiova)*, 2016, 4: e59

- 7 Zhan J, Yang M, Chi X C, et al. Kindlin-2 expression in adult tissues correlates with their embryonic origins. *Sci China Life Sci*, 2014, 57: 690–697
- 8 Dowling J J, Gibbs E, Russell M, et al. Kindlin-2 is an essential component of intercalated discs and is required for vertebrate cardiac structure and function. *Circul Res*, 2008, 102: 423–431
- 9 Rognoni E, Widmaier M, Jakobson M, et al. Kindlin-1 controls Wnt and TGF- β availability to regulate cutaneous stem cell proliferation. *Nat Med*, 2014, 20: 350–359
- 10 Zhang G, Gu Y, Begum R, et al. Kindlin-1 regulates keratinocyte electrotaxis. *J Invest Dermatol*, 2016, 136: 2229–2239
- 11 Ma H X, Shu Q H, Pan J J, et al. Expression of Kindlin-1 in human hepatocellular carcinoma and its prognostic significance. *Tumor Biol*, 2015, 36: 4235–4241
- 12 Mizutani H, Masuda K, Nakamura N, et al. Cutaneous and laryngeal squamous cell carcinoma in mixed epidermolysis bullosa, kindler syndrome. *Case Rep Dermatol*, 2012, 4: 133–138
- 13 Weinstein E J, Bourner M, Head R, et al. URP1: a member of a novel family of PH and FERM domain-containing membrane-associated proteins is significantly over-expressed in lung and colon carcinomas. *Biochim Biophys Acta*, 2003, 1637: 207–216
- 14 Sin S, Bonin F, Petit V, et al. Role of the focal adhesion protein Kindlin-1 in breast cancer growth and lung metastasis. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103: 1323–1337
- 15 Mahawithitwong P, Ohuchida K, Ikenaga N, et al. Kindlin-1 expression is involved in migration and invasion of pancreatic cancer. *Int J Oncol*, 2013, 42: 1360–1366
- 16 Kong J, Du J, Wang Y, et al. Focal adhesion molecule Kindlin-1 mediates activation of TGF-beta signaling by interacting with TGF-betaRI, SARA and Smad3 in colorectal cancer cells. *Oncotarget*, 2016, 7: 76224–76237
- 17 Guo B, Gao J, Zhan J, et al. Kindlin-2 interacts with and stabilizes EGFR and is required for EGF-induced breast cancer cell migration. *Cancer Lett*, 2015, 361: 271–281
- 18 Yu Y, Wu J, Wang Y, et al. Kindlin 2 forms a transcriptional complex with β -catenin and TCF4 to enhance Wnt signalling. *EMBO Rep*, 2012, 13: 750–758
- 19 Yu Y, Wu J, Guan L, et al. Kindlin 2 promotes breast cancer invasion via epigenetic silencing of the microRNA200 gene family. *Int J Cancer*, 2013, 133: 1368–1379
- 20 Shen Z, Ye Y, Kauttu T, et al. The novel focal adhesion gene kindlin-2 promotes the invasion of gastric cancer cells mediated by tumor-associated macrophages. *Oncol Rep*, 2013, 29: 791–797
- 21 Zhan J, Song J, Wang P, et al. Kindlin-2 induced by TGF- β signaling promotes pancreatic ductal adenocarcinoma progression through downregulation of transcriptional factor HOXB9. *Cancer Lett*, 2015, 361: 75–85
- 22 Ge Y S, Liu D, Jia W D, et al. Kindlin-2: a novel prognostic biomarker for patients with hepatocellular carcinoma. *Pathol Res Pract*, 2015, 211: 198–202
- 23 Yang J, Pan T, Yang H, et al. Kindlin-2 promotes invasiveness of prostate cancer cells via NF- κ B-dependent upregulation of matrix metalloproteinases. *Gene*, 2016, 576: 571–576
- 24 Zhang H F, Zhang K, Liao L D, et al. miR-200b suppresses invasiveness and modulates the cytoskeletal and adhesive machinery in esophageal squamous cell carcinoma cells via targeting Kindlin-2. *Carcinogenesis*, 2014, 35: 292–301
- 25 Cao H H, Zhang S Y, Shen J H, et al. A three-protein signature and clinical outcome in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncotarget*, 2015, 6: 5435–5448
- 26 Zhan J, Zhu X, Guo Y, et al. Opposite role of Kindlin-1 and Kindlin-2 in lung cancers. *PLoS ONE*, 2012, 7: e50313
- 27 Zhao T, Guan L, Yu Y, et al. Kindlin-2 promotes genome instability in breast cancer cells. *Cancer Lett*, 2013, 330: 208–216