

ADAM9在实体肿瘤生物学中的相关研究进展

朱莉金, 罗 琰, 贾清玉, 陈爱霞, 赵园园*

青岛大学附属医院, 山东 青岛

Email: zlj847327857@163.com, *18661807696@163.com

收稿日期: 2020年9月28日; 录用日期: 2020年10月13日; 发布日期: 2020年10月20日

摘 要

去整合素 - 金属蛋白酶家族(adisintegrin and metalloproteinase, ADAMs)是一类锌依赖的跨膜糖蛋白, ADAMs家族分子具有相似的分子结构包括: 结构域(单肽)末端金属域、整合素域、富含半胱氨酸的序列、膜近端上皮生长因子样序列。ADAM9在胶质瘤、黑色素瘤、前列腺癌、胰腺导管腺癌、胃癌、乳腺癌、肺癌和肝癌等实体肿瘤中均有过表达。免疫组织化学分析强调了ADAM9在实际癌细胞中的表达, 并将其丰富的表达与临床病理特征联系起来, 如总体生存期缩短、肿瘤分级较差、去分化、治疗耐药性和转移形成。本文综述了ADAM9在肿瘤中的研究现状, 以及它在推动肿瘤进展方面的不同机制。

关键词

ADAM9, 实体肿瘤, 研究进展

Research Progress of ADAM9 in the Biology of Solid Tumors

Lijin Zhu, Yan Luo, Qingyu Jia, Aixia Chen, Yuanyuan Zhao*

Affiliated Hospital of Qingdao University Medical College, Qingdao Shandong

Email: zlj847327857@163.com, *18661807696@163.com

Received: Sep. 28th, 2020; accepted: Oct. 13th, 2020; published: Oct. 20th, 2020

Abstract

A disintegrin and metalloproteinase family (ADAMs) is a zinc-dependent transmembrane glycoproteins. ADAMs family molecules have similar molecular structures including: a monoepitide

*通讯作者。

文章引用: 朱莉金, 罗琰, 贾清玉, 陈爱霞, 赵园园. ADAM9 在实体肿瘤生物学中的相关研究进展[J]. 临床医学进展, 2020, 10(10): 2270-2280. DOI: 10.12677/acm.2020.1010343

terminal metal domain, an integrin domain, a cysteine-rich sequence, and a membrane proximal epithelial growth factor-like sequence. ADAM9 is over expressed in glioma, melanoma, prostate cancer, pancreatic ductal adenocarcinoma, gastric cancer, breast cancer, lung cancer, liver cancer and other solid tumors. Immunohistochemical analysis highlighted ADAM9 expression in actual cancer cells and correlated its rich expression with clinicopathological features, such as shortened overall survival, poor tumor grade, dedifferentiation, treatment resistance, and metastasis formation. In this paper, the current research status of ADAM9 in tumors and its different mechanisms in promoting tumor progression are reviewed.

Keywords

ADAM9, Solid Tumors, Research Progress

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

金属蛋白酶蛋白家族(ADAMs, a disintegrin and metalloproteinase)由 33 个成员组成, 它们调控一系列细胞过程, 包括细胞融合、细胞粘附和迁移[1]。蛋白水解活性分子通过胞外区细胞因子、生长因子和受体的脱落来调控这些和其他细胞过程[2]。约有一半的 ADAMs 具有蛋白水解能力, 并被发现可以调节细胞膜细胞因子和生长因子、它们的受体和细胞粘附分子的活性, 这对肿瘤发生的许多方面都有意义[2]。在肿瘤组织和细胞系中都有许多蛋白水解物 ADAMs 的表达或上调的例子[3]。

ADAM9 作为 ADAMs 家族成员, 参与肝癌、乳腺癌、肺癌、胃癌、肾癌、前列腺癌等多种恶性肿瘤发生发展、侵袭转移及预后[4] [5] [6]。ADAM9 对不同实体肿瘤的预后和诊断价值已被确定, 基于它可能脱落一些能够刺激迁移、粘附和增殖的膜结合配体。已发现的 ADAM9 底物包括淀粉样前体蛋白(APP)、肝素结合表皮生长因子(HB-EGF)、胶原蛋白 XVII、肿瘤坏死因子- α 、纤连蛋白、成纤维细胞生长因子受体 2、胰岛素 B 链和明胶, 这些在包括癌症在内的各种病理中都有涉及[1] [7]。ADAM9 在内皮细胞生物学中发挥着与其他 ADAMs 不同的重要作用, William R. English 等人发现 ADAM9 是内皮细胞-细胞连接的组成部分, 并证明了它可以通过生态域相互作用进行自我关联; 此外, 虽然可溶性 ADAM9 外域发生在生理学上, 但它调节内皮细胞间的相互作用而不是内皮细胞的通透性[8]。

ADAM9 在实体瘤中的过表达与侵袭性肿瘤表型和不良临床预后有关[9]-[14]。例如, ADAM9 mRNA 表达与胶质瘤的肿瘤分级和组织学类型有关, 在低级别瘤变患者中, ADAM9 的高表达与较差的临床结果之间存在显著的相关性, 研究表明, ADAM9 表达可作为低级别瘤变患者的预后指标, 同时也是一个潜在的治疗靶点[13]。Kim 等发现 ADAM9 在胃癌的增殖和侵袭中起着重要作用, ADAM9 可能是晚期胃癌的有效治疗靶点[9]。ADAM9 是 miR-126-3p 在达拉菲尼耐药细胞中的一个靶点, 它的沉默会损害细胞的增殖和侵袭性, 并增加达拉菲尼的敏感性, ADAM9 的沉默延迟了达拉菲尼抗药的建立[15]。机制上, ADAM9 可能通过非蛋白水解或蛋白水解机制驱动肿瘤进展。蛋白水解机制可能涉及细胞表面蛋白的脱落或加工, 例如 CDCP1 或 MHC I 类多肽相关序列 A (MICA), 它们直接驱动肿瘤生长[16]。另一方面, 非蛋白水解机制包括肿瘤细胞与内皮细胞或瘤周基质细胞之间的相互作用, 主要由不同的整合素家族成员介导[17] [18] [19]。

2. 肝癌

有研究表明, ADAM9 的过表达与肝细胞癌的临床病理特征相关, 可能导致肿瘤发生发展、侵袭、转移及预后不良[6] [16] [20]。Tao 等人发现与 ADAM9 阴性患者相比, ADAM9 阳性患者的肿瘤更大, 分化更差, 肝内转移、胆管和肝静脉侵犯更多, ADAM9 在肝细胞癌组织中过表达, 是肝切除术后总体生存的独立预后标志物[6]。Arai 等发现化疗药物索拉非尼(sorafenib)和雷格拉非尼(regorafenib)通过抑制分解素和金属蛋白酶 9 (ADAM9), 抑制肝癌细胞中 MHC I 类相关 A 链(MICA)的脱落[21]。Sooyeon 等使用癌症基因组图谱数据库, 发现肿瘤组织中 ADAM9 的高表达与 HCC 患者较差的生存率相关(log-rank $p = 0.00039$), ADAM9 mRNA 可能作为预测临床反应的生物标志物, 而 ADAM9-MICA-NKG2D 系统可能是 HCC 免疫治疗的良好治疗靶点[22]。Dong 等研究发现 ADAM9 通过产生 ROS 介导肝癌细胞中 IL-6 诱导的上皮-间充质转化和转移, 促进肝癌细胞的浸润和转移[23]。Li 等评估了 ADAM9 信号在四氯化碳致肝损伤反应中的重要性(CCl₄)体内, 他们的研究提示, ADAM9 通过激活 IL-6 反式信号通路, 调控肝细胞增殖、凋亡、血管生成和 CYP2E1 表达, 在 CCl₄ 诱导的小鼠肝损伤中发挥重要的保护作用[24]。

许多 micro-RNAs 已被证实为 ADAM9 调节因子和潜在的治疗靶点[25] [26] [27]。Wan 等报道 HCC 中 miR-203 的下调与患者生存期缩短相关, miR-203 的上调降低了 HCC 癌细胞中 ADAM9 的表达, 过表达 miR-203 可明显抑制细胞增殖、侵袭和诱导细胞凋亡[25]。在 HCC 中, ADAM9 作为 miR-488 的直接靶点, 介导 miR-488 表达降低, 从而诱导细胞增殖和侵袭[26]。肿瘤抑制因子 miR-126 的缺失通过上调 ADAM9 促进了乙肝病毒相关肝癌转移的发生[27]。

3. 前列腺癌

前列腺癌的临床研究表明, ADAM9 的表达与疾病的预后相关。Fritzsche 等人在 198 个样本的队列研究中发现与正常组织相比, 肿瘤中 ADAM9 mRNA 和蛋白水平更高, 并且与 PSA 无复发生存率密切相关[28]。氧化应激诱导人前列腺癌细胞中 ADAM9 蛋白的表达, 当人类前列腺癌细胞暴露于压力条件下(如细胞拥挤、缺氧和过氧化氢)时, ADAM9 mRNA 和蛋白表达升高, ADAM9 可能参与调控前列腺癌细胞的生存和进展, 通过降低 ADAM9 的表达, 可以观察到前列腺癌细胞的凋亡[29]。

Josson 等人证明 ADAM9 有助于前列腺癌的进展, 可能是一个治疗靶点, 作者发现 ADAM9 通过改变 e-钙粘蛋白和整合素的表达, 在前列腺癌进展和治疗耐药中起着关键作用[30]。Liu 等在体外和体内研究表明, ADAM9 可能是治疗前列腺癌的药物靶点, 在体外和体内的证据表明, 通过慢病毒传递的小发夹 RNA (shRNA)靶向治疗 ADAM9 基因表达, 在小鼠前列腺癌骨转移模型中显著抑制了人前列腺癌细胞株的增殖, 并阻断了肿瘤的生长, 芯片数据显示, 前列腺癌细胞中再生胰岛来源家族成员 4 (REG4)表达水平明显下降, ADAM9 基因表达下调[31]。在前列腺癌组织和细胞系中, Hua 等通过荧光素酶报告基因实验确定 ADAM9 为 miR-126 的靶基因, 随后, 他们使用 Kaplan-Meier 和 log-rank 分析来研究 ADAM9 表达与前列腺癌预后之间的关系, 结果显示 MicroRNA-126 通过调控 ADAM9 抑制前列腺癌的增殖和转移[32]。

4. 胃癌

许多研究也将 ADAM9 的表达与胃癌的不良预后联系起来。Carl-McGrath 等在肿瘤组织和相应的非肿瘤组织以及 5 种胃癌细胞株中使用 qPCR 和免疫组化方法研究了不同类型 ADAMs 9, 12 和 15 的发病机制[33]。肿瘤组织中 ADAM9 表达明显高于正常胃组织, 体外应用抗 ADAM9 抗体抑制胃癌细胞的生长, 提示 ADAM9 通过信号分子的脱落或与粘附分子的相互作用在细胞增殖中发挥作用, 在表达最高水

平 ADAM9 的 GC 细胞中, 敲除 ADAM9 减弱了细胞增殖, 这与细胞周期阻滞在 G0/G1 期相一致[33]。Wang 等报道了 ADAM9 在胃癌组织中的异常表达与不同的临床病理特征如局部浸润、肿瘤大小、淋巴结转移、肿瘤 - 淋巴结转移相关[34]。此外, 他们发现在胃癌细胞中, ADAM9 作为胃癌生长的启动子, 在转录后受到 miR-126 的负性调控, 这与在其他实体肿瘤中所做的研究相一致[34] [35] [36]。Liu 等通过靶向关联分析、双荧光素酶分析、qRT-PCR 和 western blot 分析结果验证了 miR-129-5p 能够靶向 ADAM9 mRNA 的 3'UTR 并调控其蛋白表达, 发现 MiR-129-5p 通过靶向 ADAM9 在胃癌进展中发挥抑癌作用[37]。

Kim 等人证明 ADAM9 在胃癌进展中起关键作用, 这取决于其蛋白酶活性。使用 RAV-18 (一种 ADAM9 阻断抗体)抑制 ADAM9 活性仅在高 ADAM9 表达的 GC 细胞中显示了酶活性的剂量依赖性下降; 低氧条件下的免疫印迹分析表明, 这些细胞系的侵袭性增加与 ADAM9 蛋白表达增加相关, 提示缺氧和 ADAM9 表达之间存在联系[9]。

5. 胰腺癌

基因表达谱显示 ADAM9 在胰腺导管腺癌(PDAC)中明显过表达。Grützmann 等人通过免疫组织化学分析和多因素分析证实, ADAM9 的表达将 PDACs 与其他实体胰腺肿瘤区分开来, 细胞质中 ADAM9 过表达与分化差和生存期缩短有关, ADAM9 过表达可能促进了 PDACs 的侵袭性[38]。Yamada 等人在 11 个癌细胞和 11 个正常胰腺上皮细胞的微解剖样本中定量表达了 ADAM9, 结果显示, 癌细胞表达的 ADAM9 水平高于正常上皮细胞($p = 0.016$) [39]。Xing 等人的一项研究也得出了同样的结果, 他们发现胰腺癌组织和细胞系中 miR-217 低表达和 circ-ADAM9 高表达, 与临床晚期及淋巴结转移密切相关[40]。

Xing 等人进一步的机制研究表明 circ-ADAM9 通过直接抑制 miR-217 提高 PRSS3 表达水平, 从而激活 ERK/VEGF 信号通路, 进而减轻了 miR-217 对 PRSS3 的抑制作用, circ-ADAM9 沉默或 miR-217 过表达明显延缓了肿瘤的生长, 两者的联合对肿瘤的发生发展具有抑制作用[40]。最近的研究强调了 microRNAs (miRNAs)在包括肿瘤进展在内的各种肿瘤过程中的重要调节作用。Wu DM 等初步筛选了与胰腺癌相关的候选 miRNA 和相关基因, 用 miR-126-3p 转染 PANC-1 细胞或沉默 PANC-1 细胞的 ADAM9 基因, 以检查它们在胰腺癌细胞中的调节作用, 结果表明骨髓间充质干细胞来源的外泌体 MicroRNA-126-3p 通过负向调控 ADAM9, 抑制胰腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭, 促进细胞凋亡[41]。Hamada 等研究了 micro-RNA 在胰腺癌中的抑癌作用及其潜在的分子机制, 他们对 PDAC 组织中 micro-RNA 表达的综合分析显示, 与正常胰腺组织相比, miR-126 表达降低。Hamada 等实验结果表明胰腺癌细胞中 miR-126 的重表达降低了 ADAM9 的蛋白表达水平, 抑制了 AsPC-1 和 Panc-1 细胞的迁移、侵袭和上皮标志物 E-cadherin 的诱导减少, MiR-126 通过调控 ADAM9 在胰腺癌细胞中发挥抑癌作用[42]。

6. 肺癌

肺癌研究结果表明, ADAM9 过表达在肺癌的进展和转移调节过程中起着重要作用。Zhang 等使用免疫组织化学方法研究了 ADAM9 在人类切除的非小细胞肺癌中的异常表达, 与正常肺组织相比, ADAM9 在肿瘤中高表达, 并且与 ADAM9 表达低水平的非小细胞肺癌(NSCLC)患者相比, ADAM9 表达高水平的患者 5 年生存率明显缩短(分别为 56.9 和 88.9%), 多因素分析也显示, ADAM9 过表达是缩短生存时间的独立因素[43] [44]。在肺癌中 ADAM9 的表达受很多因素的调控, circ_0020123 可以通过海绵 miR-488-3p 的释放来抑制 ADAM9 的表达, 促进非小细胞肺癌的进展沉默 circ_0020123 可明显抑制 A549 细胞的生长、迁移和侵袭, 抑制细胞凋亡[45]。Wan J.等的研究结果显示环状 RNA circ_0020123 作为 miR-488-3p 调控 ADAM9 表达的 ceRNA, 促进非小细胞肺癌的进展[46]。microRNA-590 通过靶向 ADAM9 抑制非小细胞肺癌细胞的肿瘤发生和侵袭性[47]。Chang GH 等发现槲皮素通过抑制 ADAM9 表达途径进而抑制肺

癌转移能力[48]。Shintani 等人早期的研究发现,在 A549 和 EBC-1 细胞中 ADAM9 过表达通过调节其他粘附分子和改变对生长因子的敏感性,增强了细胞粘附和非小细胞肺癌细胞的侵袭能力,从而促进了向脑的转移能力[14]。

Chang 等在 A549 细胞系(NSCLC 细胞系)验证了上述过表达研究,在 A549 肿瘤细胞中,通过 RNA 沉默方法下调 ADAM9 表达可以显著抑制细胞在体外的增殖、迁移、侵袭和诱导细胞凋亡,并在肺转移实验小鼠模型中抑制体内肿瘤生长[49]。Chang 等还采用 TUNEL 法检测 Lv/sh-ADAM9 处理后对 A549 人肺腺癌细胞系凋亡的影响,结果显示 Lv/sh-ADAM9 处理显著增加细胞凋亡,显著增加 caspase-3、8、9 活性($P < 0.05$) [50]。ADAM9 介导的脑转移在很久以后才被详细描述,Shintani Y 等的研究发现 ADAM9 过表达通过调节其他粘附分子和改变对生长因子的敏感性,增强了细胞粘附和非小细胞肺癌细胞的侵袭能力,从而促进了向脑的转移能力[14]。Lin 等证明 ADAM9 增强了组织纤溶酶原激活物(tPA)切割和刺激前迁移蛋白 CDCP1 促进肺转移的能力,此外,肺肿瘤脑转移瘤中 ADAM9 的水平相对高于在原发性肺肿瘤中观察到的水平,ADAM9 通过基于纤溶酶原激活剂的途径促进肺癌向脑转移[51]。对临床标本的分析显示,高水平的 ADAM9 与高水平的 CDCP1 有关,这导致了较差的临床预后和高死亡率风险[51] [52]。Chiu 等的研究结果进一步支持了这些结果,miR-218 在正常肺组织中含丰富,但在肺肿瘤中受到抑制,在 ADAM9 介导的 CDCP1 表达过程中受到调控,他们发现 CDCP1 表达和活性增强与 miR-128 表达降低相关[52]。虽然这些作者证实了 ADAM9 高表达与脑转移相关,但其作用机制尚不清楚。后续研究表明,血管生成是脑转移的关键步骤[53]。血管重构中 ADAM9 调控基因的微阵列分析显示,在 ADAM9 沉默细胞中,血管内皮生长因子 A (VEGFA)、血管生成素-2 (ANGPT2)和组织纤溶酶原激活剂(PLAT)的表达水平被抑制,从而导致体内血管生成、血管重塑和肿瘤生长的减少[53]。免疫组化分析显示,同时高表达 ADAM9 和 VEGFA 或 ADAM9 和 ANGPT2 与不良预后相关。总之,这些结果解释了 ADAM9 如何通过调节血管重塑和血管生成来促进肺癌进展[53]。Kossmann 等人也证明 ADAM9 在侵袭性肺腺癌中以血管生成依赖的机制驱动转移。在裸鼠体内静脉注射 ADAM9 (shADAM9)稳定下调的 A549 细胞,显示肺内结节数量减少,提示外溢和转移能力降低[4]。将这些细胞皮下注射到裸鼠体内,与对照组相比,实验组裸鼠的肿瘤更小,只有少量新血管。这些结果在体外也得到验证,与对照组相比,A549 shADAM9 细胞上清处理后,人脐静脉内皮细胞(HUVEC)的血管形成明显减少[4]。

7. 乳腺癌

乳腺癌是一种常见的实体肿瘤,多种报告表明 ADAM9 在疾病进展中起重要作用。O'Shea 等人进行了初步研究,研究了与正常乳腺组织相比,浸润性导管/小叶性乳腺癌中 ADAM9 的 mRNA 和蛋白表达水平,他们的结果显示,ADAM9 mRNA 在乳腺癌中经常表达(72/110, 60%),与正常乳腺组织相比(6/25, 24%) [54]。研究表明,miR-154 通过靶向 ADAM9 抑制乳腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭,ADAM9 被确定为 miR-154 在乳腺癌中的一个新的直接靶点[55]。Micocci 等使用 MDAMB-231 浸润性导管乳腺癌细胞证明,RNAi 沉默 ADAM9 在体外抑制肿瘤侵袭,而不影响增殖和迁移,这支持了 ADAM9 可能在乳腺癌的侵袭和转移中发挥作用的假设[5]。数年后,Micocci 等人通过使用 MDA-MB-231 细胞进行跨上皮细胞迁移实验证明了这一观察结果。与对照组相比,这些癌症细胞中 ADAM9 的 RNAi 沉默强烈抑制了它们通过 HUVEC (50%)、HMEC-1 (40%),和 HMVEC-Der-dLy cells (32%)的迁移[17]。这些结果证实了 ADAM9 参与 MDA-MB-231 外渗,这一过程包括通过血管系统迁移、粘附内皮细胞、外渗并最终侵入继发组织[17]。

Moelans 等人对浸润性乳腺癌样本进行了分子谱分析,以确定驱动治疗进展和耐药性的基因。使用多路连接依赖探针扩增(MLPA),他们分析了 104 例患者样本中的 20 个乳腺肿瘤相关基因。在 32%的样本

中发现了 ADAM9 基因扩增, 并与肿瘤有丝分裂指数、组织学分级和雌激素受体状态呈正相关[56]。ADAM9-S 以金属蛋白酶依赖的方式促进细胞迁移, 而 ADAM9-L 以崩解蛋白域 - 整合蛋白结合的方式抑制癌细胞迁移, 但独立于其蛋白水解活性[57]。Jessica L Fry 研究发现, ADAM9-S 促进乳腺癌细胞迁移的方式需要其金属蛋白酶活性, 而 ADAM9-L 抑制细胞迁移独立于其金属蛋白酶活性, ADAM9-L 对迁移的抑制需要一个功能性的崩解素结构域和整合素结合[57]。这种相反的表型可能与这两个变种的定位有关, 因为 ADAM9-S 能够处理某些底物或细胞外基质, ADAM9-L 由于膜系带而无法接触。表达分析显示, 这两种 ADAM9 亚型均在乳腺癌细胞系和组织中表达, 因此, ADAM9 的膜系和分泌变异的相对水平是与乳腺癌进展相关的侵袭性迁移表型表现的关键决定因素[56] [57]。这些结果得到了 Mazzocca 等人的证实, 他们在基质检测中显示肝星状细胞分泌的 ADAM9 (ADAM9-s)促进了不同人肿瘤细胞系的细胞侵袭[58]。

三阴性乳腺癌(TNBC)是一种异质性疾病, 由于缺乏有效的靶向治疗, 预后较差[59]。表皮生长因子受体(Epidermal growth factor receptor, EGFR)是一种在大多数三阴性乳腺癌(TNBCs)中经常过表达的靶向性受体(在一些研究中超过 50%), EGFR 的表达和激活在肿瘤等人的研究细胞存活、生长、侵袭和肿瘤转移中起重要作用[60] [61] [62]。Wang 等人的最新研究显示, 组蛋白甲基转移酶 NSD2 通过刺激 ADAM9-EGFR-AKT 信号介导三阴性乳腺癌细胞的生存和侵袭[63]。

8. 胶质瘤

越来越多的证据表明, ADAM9 过表达在胶质瘤的进展中起着重要作用。癌症基因组图谱的表达预测(TCGA)强调, 在星形胶质母细胞瘤(GBM)中, ADAM9 水平升高与生存期缩短相关。甘草查耳酮 A (Licochalcone A, LicA)被报道具有抗肿瘤作用, Huang 等人的研究观察到, LicA 通过靶向 MEK/ERK 和 ADAM9 信号通路显著抑制了 ADAM9 的表达和人胶质瘤细胞(M059K, U-251 MG, GBM8901)的迁移侵袭活性, 不表现出细胞毒性[64]。高良姜(3,5,7-三羟黄酮)是一种天然的植物类黄酮, 有研究发现高良姜可增加 ERK1/2 磷酸化, 降低 ADAM9 表达, 并防止 A172 胶质瘤细胞的侵袭[65]。Fan 等发现, 与低级别胶质瘤(LGG)患者相比, 在星形胶质母细胞瘤(GBM)中 ADAM9 mRNA 表达水平更高[13]。此外, 在 LGG 患者中, 侵袭性星形细胞瘤 ADAM9 mRNA 表达水平较高, 这与组织学类型、肿瘤分级、临床预后等相关[13]。恶性胶质瘤的主要细胞外基质蛋白髓鞘蛋白 c 在体外被证实能刺激胶质瘤 U87 和 U251 细胞的侵袭[66]。但其对脑肿瘤起始细胞(BTIC)发生胶质瘤的调控作用尚不清楚。通过一系列体外检测, 包括微阵列分析和 RNA 干扰, Sarkar 等人发现髓鞘蛋白 c 以金属蛋白酶依赖的方式促进了 BTICs 的侵袭, 这种表型在蛋白酶抑制剂 BB94 的作用下被消除, 基因表达的微阵列分析显示, ADAM9 是这种侵袭性的潜在调节因子[67]。

为了进一步支持这一观点, Liu 等人发现 ADAM9 是 miR-140 在胶质瘤中的一个新的直接靶基因, 他们的研究显示 miR-140 在胶质瘤组织和细胞系中下调, 这与 WHO 对胶质瘤的分级相关。miR-140 在胶质瘤细胞系中的表达恢复可通过直接靶向 ADAM9 减弱细胞的增殖、迁移和侵袭。此外, 敲低 ADAM9 模拟了 miR-140 的抑癌功能, 而过表达 ADAM9 则消除了 miR-140 在胶质瘤细胞中的抑制作用[68]。Formolo 等人利用蛋白质组学研究了四种胶质母细胞瘤细胞系(U87、U118、T98 和 LN18)的分泌体特征, 证实了 ADAM9 在胶质瘤中的促肿瘤作用。这四种细胞系的侵袭能力有差异, 其中 U87 侵袭性最强, 这可能表明有额外的分泌蛋白促成了这种侵袭性表型。与侵袭性最小的 GBM 细胞相比, 他们发现了几种 U87 细胞特异或高表达的蛋白, 包括蛋白水解酶 cathepsin B、ADAM9 和 ADAM10, 这些蛋白已知可促进胶质瘤的侵袭[69]。

9. 其它肿瘤

ADAM9 过表达也与其它很多肿瘤的预后不良有关。Zigrino 等对具有不同侵袭能力的黑色素瘤细胞系的 RNA 分析显示, adam9 在所有细胞系中均有不同数量的表达, 与它们的侵袭和转移能力无关[70]。Zigrino 等的后续研究表明, ADAM9 的表达在促进黑色素瘤细胞和瘤周基质成纤维细胞的相互作用中至关重要, 这有助于黑色素瘤侵袭[18]。Seoparjoo 等研究了 ADAM9 在子宫颈癌中的表达及其相关因素, 在 95 例宫颈癌患者中, 72 例(75.8%)患者表现为 ADAM9 阳性表达, 鳞状细胞癌是宫颈癌中最常见的类型($n = 67, 70.5\%$), 与 ADAM9 阳性表达具有统计学意义的相关因素是肿瘤大小, 远处转移及子宫颈癌的组织学类型(即鳞状细胞癌) [71]。在口腔鳞状细胞癌(OSCC)和口腔癌细胞系中, ADAM9 表达增强, OSCC 组织中 ADAM9 表达的免疫组化中位评分显著高于正常组织($P < 0.001$)。此外, 在 OSCC 中, 高分化和中分化的 OSCC 中检测到强烈的 ADAM9 表达染色; ADAM9 的表达也与细胞分化程度的增加相关($r = 0.557; P = 0.001$) [72]。

Simona 等研究发现, 在黑色素瘤中上调 miR-126-3p 表达可以上调 VEGF-A 或 ADAM9 的表达, 从而提高 Dabrafenib 药物敏感性[15]。非瑟酮通过激活参与 CTSS/ADAM9 表达的 MEK/ERK 通路抑制了人类肾细胞癌细胞(RCC)的转移能力[73]。MicroRNA-302a 通过靶向 ADAM9 抑制骨肉瘤细胞的增殖、迁移和侵袭[74]。

10. 展望

对于许多实体肿瘤, 有多项研究将 ADAM9 与肿瘤进展、转移形成和/或恶化结果联系起来。ADAM-9 是一种在实体肿瘤中表达强烈的锌依赖细胞表面蛋白酶, 参与肝癌、乳腺癌、肺癌、胃癌、肾癌、前列腺癌等多种恶性肿瘤发生发展、侵袭转移及预后。深入研究阐述 ADAM9 在肿瘤中的表达与功能, 并阐明其分子机制, 有助于进一步认识恶性肿瘤的发生发展与转移的分子机制, 拓宽临床治疗方面的应用前景, 为肿瘤的早期预防、诊断提供新的潜在分子标志物, 为靶向治疗肿瘤提供理论依据及新靶点。

参考文献

- [1] Edwards, D.R., Handsley, M.M. and Pennington, C.J. (2008) The ADAM Metalloproteinases. *Molecular Aspects of Medicine*, **29**, 258-289. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2008.08.001>
- [2] Murphy, G. (2008) The ADAMs: Signalling Scissors in the Tumour Microenvironment. *Nature Reviews Cancer*, **8**, 929-941. <https://doi.org/10.1038/nrc2459>
- [3] Rocks, N., Paulissen, G., El Hour, M., Quesada, F., Crahay, C., Gueders, M., Foidart, J.M., Noel, A. and Cataldo, D. (2008) Emerging Roles of ADAM and ADAMTS Metalloproteinases in Cancer. *Biochimie*, **90**, 369-379. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2007.08.008>
- [4] Kossmann, C.M., Annereau, M., Thomas-Schoemann, A., Nicco-Overney, C., Chereau, C., Batteux, F., Alexandre, J. and Lemare, F. (2017) ADAM9 Expression Promotes an Aggressive Lung Adenocarcinoma Phenotype. *Tumor Biology*, **39**, Article ID: 1010428317716077. <https://doi.org/10.1177/1010428317716077>
- [5] Micocci, K.C., Martin, A.C., Montenegro Cde, F., Durante, A.C., Pouliot, N., Cominetti, M.R. and Selistre-de-Araujo, H.S. (2013) ADAM9 Silencing Inhibits Breast Tumor Cell Invasion *in Vitro*. *Biochimie*, **95**, 1371-1378. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2013.03.001>
- [6] Tao, K., Qian, N., Tang, Y., Ti, Z., Song, W., Cao, D. and Dou, K. (2010) Increased Expression of a Disintegrin and Metalloprotease-9 in Hepatocellular Carcinoma: Implications for Tumor Progression and Prognosis. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **40**, 645-651. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyq030>
- [7] Duffy, M.J., McKiernan, E., O'Donovan, N. and McGowan, P.M. (2009) Role of ADAMs in Cancer Formation and Progression. *Clinical Cancer Research*, **15**, 1140-1144. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-1585>
- [8] English, W.R., Siviter, R.J., Hansen, M. and Murphy, G. (2017) ADAM9 Is Present at Endothelial Cell-Cell Junctions and Regulates Monocyte-Endothelial Transmigration. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **493**, 1057-1062. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.09.089>

- [9] Kim, J.M., Jeung, H.C., Rha, S.Y., Yu, E.J., Kim, T.S., Shin, Y.K., Zhang, X., Park, K.H., Park, S.W., Chung, H.C. and Powis, G. (2014) The Effect of Disintegrin-Metalloproteinase ADAM9 in Gastric Cancer Progression. *Molecular Cancer Therapeutics*, **13**, 3074-3085. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-13-1001>
- [10] Fritzsche, F.R., Wassermann, K., Jung, M., Tolle, A., Kristiansen, I., Lein, M., Johannsen, M., Dietel, M., Jung, K. and Kristiansen, G. (2008) ADAM9 Is Highly Expressed in Renal Cell Cancer and Is Associated with Tumour Progression. *BMC Cancer*, **8**, 179. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-8-179>
- [11] Li, J., Ji, Z., Qiao, C., Qi, Y. and Shi, W. (2013) Overexpression of ADAM9 Promotes Colon Cancer Cells Invasion. *Journal of Investigative Surgery*, **26**, 127-133. <https://doi.org/10.3109/08941939.2012.728682>
- [12] Cooper, C. (2008) Editorial Comment on: ADAM9 Expression Is a Significant and Independent Prognostic Marker of PSA Relapse in Prostate Cancer. *European Urology*, **54**, 1107-1108. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.11.036>
- [13] Fan, X., Wang, Y., Zhang, C., Liu, L., Yang, S., Wang, Y., Liu, X., Qian, Z., Fang, S., Qiao, H. and Jiang, T. (2016) ADAM9 Expression Is Associate with Glioma Tumor Grade and Histological Type, and Acts as a Prognostic Factor in Lower-Grade Gliomas. *International Journal of Molecular Sciences*, **17**, 1276. <https://doi.org/10.3390/ijms17091276>
- [14] Shintani, Y., Higashiyama, S., Ohta, M., Hirabayashi, H., Yamamoto, S., Yoshimasu, T., Matsuda, H. and Matsuura, N. (2004) Overexpression of ADAM9 in Non-Small Cell Lung Cancer Correlates with Brain Metastasis. *Cancer Research*, **64**, 4190-4196. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-03-3235>
- [15] Caporali, S., Amaro, A., Levati, L., Alvino, E., Lacial, P.M., Mastroeni, S., Ruffini, F., Bonmassar, L., Antonini Cappellini, G.C., Felli, N., Carè, A., Pfeffer, U. and D'Atri, S. (2019) miR-126-3p Down-Regulation Contributes to Dabrafenib Acquired Resistance in Melanoma by Up-Regulating ADAM9 and VEGF-A. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research: CR*, **38**, 272. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1238-4>
- [16] Kohga, K., Takehara, T., Tatsumi, T., Ishida, H., Miyagi, T., Hosui, A. and Hayashi, N. (2010) Sorafenib Inhibits the Shedding of Major Histocompatibility Complex Class I-Related Chain A on Hepatocellular Carcinoma Cells by Down-Regulating a Disintegrin and Metalloproteinase 9. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, **51**, 1264-1273. <https://doi.org/10.1002/hep.23456>
- [17] Micocci, K.C., Moritz, M.N., Lino, R.L., Fernandes, L.R., Lima, A.G., Figueiredo, C.C., Morandi, V. and Selistre-de-Araujo, H.S. (2016) ADAM9 Silencing Inhibits Breast Tumor Cells Transmigration through Blood and Lymphatic Endothelial Cells. *Biochimie*, **128-129**, 174-182. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2016.08.006>
- [18] Zigrino, P., Nischt, R. and Mauch, C. (2011) The Disintegrin-Like and Cysteine-Rich Domains of ADAM-9 Mediate Interactions between Melanoma Cells and Fibroblasts. *The Journal of Biological Chemistry*, **286**, 6801-6807. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.168617>
- [19] Mygind, K.J., Schwarz, J., Sahgal, P., Ivaska, J. and Kveiborg, M. (2018) Loss of ADAM9 Expression Impairs beta1 Integrin Endocytosis, Focal Adhesion Formation and Cancer Cell Migration. *Journal of Cell Science*, **131**, jcs205393. <https://doi.org/10.1242/jcs.205393>
- [20] Tannapfel, A., Anhalt, K., Hausermann, P., Sommerer, F., Benicke, M., Uhlmann, D., Witzigmann, H., Hauss, J. and Wittekind, C. (2003) Identification of Novel Proteins Associated with Hepatocellular Carcinomas Using Protein Microarrays. *The Journal of Pathology*, **201**, 238-249. <https://doi.org/10.1002/path.1420>
- [21] Arai, J., Goto, K., Stephanou, A., Tanoue, Y., Ito, S., Muroyama, R., Matsubara, Y., Nakagawa, R., Morimoto, S., Kaise, Y., Lim, L.A., Yoshida, H. and Kato, N. (2018) Predominance of Regorafenib over Sorafenib: Restoration of Membrane-Bound MICA in Hepatocellular Carcinoma Cells. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **33**, 1075-1081. <https://doi.org/10.1111/jgh.14029>
- [22] Oh, S., Park, Y., Lee, H.J., Lee, J., Lee, S.H., Baek, Y.S., Chun, S.K., Lee, S.M., Kim, M., Chon, Y.E., Ha, Y., Cho, Y., Kim, G.J., Hwang, S.G. and Kwack, K. (2020) A Disintegrin and Metalloproteinase 9 (ADAM9) in Advanced Hepatocellular Carcinoma and Their Role as a Biomarker during Hepatocellular Carcinoma Immunotherapy. *Cancers*, **12**, 745. <https://doi.org/10.3390/cancers12030745>
- [23] Dong, Y., Wu, Z., He, M., Chen, Y., Chen, Y., Shen, X., Zhao, X., Zhang, L., Yuan, B. and Zeng, Z. (2018) ADAM9 Mediates the Interleukin-6-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition and Metastasis through ROS Production in Hepatoma Cells. *Cancer Letters*, **421**, 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.02.010>
- [24] Li, S.-Q., et al. (2015) The Protective Roles of IL-6 Trans-Signaling Regulated by ADAM9 on the Liver in Carbon Tetrachloride-Induced Liver Injury in Mice. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, **29**, 340-348. <https://doi.org/10.1002/jbt.21714>
- [25] Wan, D., Shen, S., Fu, S., Preston, B., Brandon, C., He, S., Shen, C., Wu, J., Wang, S., Xie, W., Chen, B., Liya, A., Guo, Y., Zheng, D., Zhi, Q. and Peng, B. (2016) miR-203 Suppresses the Proliferation and Metastasis of Hepatocellular Carcinoma by Targeting Oncogene ADAM9 and Oncogenic Long Non-Coding RNA HULC. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, **16**, 414-423. <https://doi.org/10.2174/1871520615666150716105955>
- [26] Hu, D., Shen, D., Zhang, M., Jiang, N., Sun, F., Yuan, S. and Wan, K. (2017) MiR-488 Suppresses Cell Proliferation

- and Invasion by Targeting ADAM9 and lncRNA HULC in Hepatocellular Carcinoma. *American Journal of Cancer Research*, **7**, 2070-2080.
- [27] Xiang, L.Y., Ou, H.H., Liu, X.C., Chen, Z.J., Li, X.H., Huang, Y. and Yang, D.H. (2017) Loss of Tumor Suppressor miR-126 Contributes to the Development of Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma Metastasis through the Upregulation of ADAM9. *Tumor Biology*, **39**, 1010428317709128. <https://doi.org/10.1177/1010428317709128>
- [28] Fritzsche, F.R., Jung, M., Tölle, A., Wild, P., Hartmann, A., Wassermann, K., Rabien, A., Lein, M., Dietel, M., Pilarsky, C., Calvano, D., Grützmann, R., Jung, K. and Kristiansen, G. (2008) ADAM9 Expression Is a Significant and Independent Prognostic Marker of PSA Relapse in Prostate Cancer. *European Urology*, **54**, 1097-1106. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.11.034>
- [29] Sung, S.Y., Kubo, H., Shigemura, K., Arnold, R.S., Logani, S., Wang, R., Konaka, H., Nakagawa, M., Mousses, S., Amin, M., Anderson, C., Johnstone, P., Petros, J.A., Marshall, F.F., Zhau, H.E. and Chung, L.W. (2006) Oxidative Stress Induces ADAM9 Protein Expression in Human Prostate Cancer Cells. *Cancer Research*, **66**, 9519-9526. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-4375>
- [30] Jossion, S., et al. (2011) Inhibition of ADAM9 Expression Induces Epithelial Phenotypic Alterations and Sensitizes Human Prostate Cancer Cells to Radiation and Chemotherapy. *Prostate*, **71**, 232-240. <https://doi.org/10.1002/pros.21237>
- [31] Liu, C.M., et al. (2013) *In Vivo* Targeting of ADAM9 Gene Expression Using Lentivirus-Delivered shRNA Suppresses Prostate Cancer Growth by Regulating REG4 Dependent Cell Cycle Progression. *PLoS ONE*, **8**, e53795. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053795>
- [32] Hua, Y., Liang, C., Miao, C., Wang, S., Su, S., Shao, P., Liu, B., Bao, M., Zhu, J., Xu, A., Zhang, J., Li, J. and Wang, Z. (2018) MicroRNA-126 Inhibits Proliferation and Metastasis in Prostate Cancer via Regulation of ADAM9. *Oncology Letters*, **15**, 9051-9060. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8528>
- [33] Carl-McGrath, S., Lendeckel, U., Ebert, M., Roessner, A. and Röcken, C. (2005) The Disintegrin-Metalloproteinases ADAM9, ADAM12, and ADAM15 Are Upregulated in Gastric Cancer. *International Journal of Oncology*, **26**, 17-24. <https://doi.org/10.3892/ijo.26.1.17>
- [34] Wang, J., Zhou, Y., Fei, X., Chen, X., Yan, J., Liu, B. and Zhu, Z. (2017) ADAM9 Functions as a Promoter of Gastric Cancer Growth Which Is Negatively and Post-Transcriptionally Regulated by miR-126. *Oncology Reports*, **37**, 2033-2040. <https://doi.org/10.3892/or.2017.5460>
- [35] Hamada, S., Satoh, K., Fujibuchi, W., Hirota, M., Kanno, A., Unno, J., Masamune, A., Kikuta, K., Kume, K. and Shimosegawa, T. (2012) MiR-126 Acts as a Tumor Suppressor in Pancreatic Cancer Cells via the Regulation of ADAM9. *Molecular Cancer Research: MCR*, **10**, 3-10. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-11-0272>
- [36] Wang, S., Wang, X., Guo, Q., Wang, G., Han, X., Li, X., Shi, Z.W. and He, W. (2016) MicroRNA-126 Overexpression Inhibits Proliferation and Invasion in Osteosarcoma Cells. *Technology in Cancer Research & Treatment*, **15**, Np49-59. <https://doi.org/10.1177/1533034615601563>
- [37] Liu, Q., et al. (2018) MiR-129-5p Functions as a Tumor Suppressor in Gastric Cancer Progression through Targeting ADAM9. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **105**, 420-427. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.105>
- [38] Grützmann, R., et al. (2004) ADAM9 Expression in Pancreatic Cancer Is Associated with Tumour Type and Is a Prognostic Factor in Ductal Adenocarcinoma. *British Journal of Cancer*, **90**, 1053-1058. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601645>
- [39] Yamada, D., et al. (2007) Increased Expression of ADAM9 and ADAM15 mRNA in Pancreatic Cancer. *Anticancer Research*, **27**, 793-799.
- [40] Xing, C., Ye, H., Wang, W., Sun, M., Zhang, J., Zhao, Z. and Jiang, G. (2019) Circular RNA ADAM9 Facilitates the Malignant Behaviours of Pancreatic Cancer by Sponging miR-217 and Upregulating PRSS3 Expression. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, **47**, 3920-3928. <https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1671856>
- [41] Wu, D.M., et al. (2019) Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomal MicroRNA-126-3p Inhibits Pancreatic Cancer Development by Targeting ADAM9. *Molecular Therapy—Nucleic Acids*, **16**, 229-245. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.02.022>
- [42] Hamada, S., et al. (2012) MiR-126 Acts as a Tumor Suppressor in Pancreatic Cancer Cells via the Regulation of ADAM9. *Molecular Cancer Research*, **10**, 3-10. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-11-0272>
- [43] Zhang, J., Qi, J., Chen, N., Fu, W., Zhou, B. and He, A. (2013) High Expression of a Disintegrin and Metalloproteinase-9 Predicts a Shortened Survival Time in Completely Resected Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncology Letters*, **5**, 1461-1466. <https://doi.org/10.3892/ol.2013.1209>
- [44] Zhang, J., Chen, N., Qi, J., Zhou, B. and Qiu, X. (2014) HDGF and ADAM9 Are Novel Molecular Staging Biomarkers, Prognostic Biomarkers and Predictive Biomarkers for Adjuvant Chemotherapy in Surgically Resected Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **140**, 1441-1449.

- <https://doi.org/10.1007/s00432-014-1687-2>
- [45] Shintani, Y., *et al.* (2004) Overexpression of ADAM9 in Non-Small Cell Lung Cancer Correlates with Brain Metastasis. *Cancer Research*, **64**, 4190-4196. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-03-3235>
- [46] Wan, J., Hao, L., Zheng, X. and Li, Z. (2019) Circular RNA circ_0020123 Promotes Non-Small Cell Lung Cancer Progression by Acting as a ceRNA for miR-488-3p to Regulate ADAM9 Expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **515**, 303-309. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.05.158>
- [47] Wang, F.F., *et al.* (2016) microRNA-590 Suppresses the Tumorigenesis and Invasiveness of Non-Small Cell Lung Cancer Cells by Targeting ADAM9. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **423**, 29-37. <https://doi.org/10.1007/s11010-016-2822-y>
- [48] Chang, J.H., *et al.* (2017) Quercetin Suppresses the Metastatic Ability of Lung Cancer through Inhibiting Snail-Dependent Akt Activation and Snail-Independent ADAM9 Expression Pathways. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Cell Research*, **1864**, 1746-1758. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2017.06.017>
- [49] Chang, L., Gong, F. and Cui, Y. (2015) RNAi-Mediated A Disintegrin and Metalloproteinase 9 Gene Silencing Inhibits the Tumor Growth of Non-Small Lung Cancer *in Vitro* and *in Vivo*. *Molecular Medicine Reports*, **12**, 1197-1204. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3477>
- [50] Chang, L., Gong, F., Cai, H., Li, Z. and Cui, Y. (2016) Combined RNAi Targeting Human Stat3 and ADAM9 as Gene Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncology Letters*, **11**, 1242-1250. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.4018>
- [51] Lin, C.Y., Chen, H.J., Huang, C.C., Lai, L.C., Lu, T.P., Tseng, G.C., Kuo, T.T., Kuok, Q.Y., Hsu, J.L., Sung, S.Y., Hung, M.C. and Sher, Y.P. (2014) ADAM9 Promotes Lung Cancer Metastases to Brain by a Plasminogen Activator-Based Pathway. *Cancer Research*, **74**, 5229-5243. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-2995>
- [52] Chiu, K.L., Kuo, T.T., Kuok, Q.Y., Lin, Y.S., Hua, C.H., Lin, C.Y., Su, P.Y., Lai, L.C. and Sher, Y.P. (2015) ADAM9 Enhances CDCP1 Protein Expression by Suppressing miR-218 for Lung Tumor Metastasis. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 16426. <https://doi.org/10.1038/srep16426>
- [53] Lin, C.Y., Cho, C.F., Bai, S.T., Liu, J.P., Kuo, T.T., Wang, L.J., Lin, Y.S., Lin, C.C., Lai, L.C., Lu, T.P., Hsieh, C.Y., Chu, C.N., Cheng, D.C. and Sher, Y.P. (2017) ADAM9 Promotes Lung Cancer Progression through Vascular Remodeling by VEGFA, ANGPT2, and PLAT. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 15108. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15159-1>
- [54] O'Shea, C., McKie, N., Buggy, Y., Duggan, C., Hill, A.D., McDermott, E., O'Higgins, N. and Duffy, M.J. (2003) Expression of ADAM-9 mRNA and Protein in Human Breast Cancer. *International Journal of Cancer*, **105**, 754-761. <https://doi.org/10.1002/ijc.11161>
- [55] Qin, C., Zhao, Y., Gong, C. and Yang, Z. (2017) MicroRNA-154/ADAM9 Axis Inhibits the Proliferation, Migration and Invasion of Breast Cancer Cells. *Oncology Letters*, **14**, 6969-6975. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7021>
- [56] Moelans, C.B., de Weger, R.A., Monsuur, H.N., Vijzelaar, R. and van Diest, P.J. (2010) Molecular Profiling of Invasive Breast Cancer by Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification-Based Copy Number Analysis of Tumor Suppressor and Oncogenes. *Modern Pathology*, **23**, 1029-1039. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.84>
- [57] Fry, J.L. and Toker, A. (2010) Secreted and Membrane-Bound Isoforms of Protease ADAM9 Have Opposing Effects on Breast Cancer Cell Migration. *Cancer Research*, **70**, 8187-8198. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-4231>
- [58] Mazzocca, A., Coppari, R., De Franco, R., Cho, J.Y., Libermann, T.A., Pinzani, M. and Toker, A. (2005) A Secreted Form of ADAM9 Promotes Carcinoma Invasion through Tumor-Stromal Interactions. *Cancer Research*, **65**, 4728-4738. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-4449>
- [59] Davis, S.L., Eckhardt, S.G., Tentler, J.J. and Diamond, J.R. (2014) Triple-Negative Breast Cancer: Bridging the Gap from Cancer Genomics to Predictive Biomarkers. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, **6**, 88-100. <https://doi.org/10.1177/1758834013519843>
- [60] Carey, L.A., Rugo, H.S., Marcom, P.K., Mayer, E.L., Esteva, F.J., Ma, C.X., Liu, M.C., Storniolo, A.M., Rimawi, M.F., Forero-Torres, A., Wolff, A.C., Hobday, T.J., Ivanova, A., Chiu, W.K., Ferraro, M., Burrows, E., Bernard, P.S., Hoadley, K.A., Perou, C.M. and Winer, E.P. (2012) TBCRC 001: Randomized Phase II Study of Cetuximab in Combination with Carboplatin in Stage IV Triple-Negative Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **30**, 2615-2623. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.5579>
- [61] Nakai, K., Hung, M.C. and Yamaguchi, H. (2016) A Perspective on Anti-EGFR Therapies Targeting Triple-Negative Breast Cancer. *American Journal of Cancer Research*, **6**, 1609-1623.
- [62] Costa, R., Shah, A.N., Santa-Maria, C.A., Cruz, M.R., Mahalingam, D., Carneiro, B.A., Chae, Y.K., Cristofanilli, M., Gradishar, W.J. and Giles, F.J. (2017) Targeting Epidermal Growth Factor Receptor in Triple Negative Breast Cancer: New Discoveries and Practical Insights for Drug Development. *Cancer Treatment Reviews*, **53**, 111-119. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.12.010>
- [63] Wang, J.J., Zou, J.X., Wang, H., Duan, Z.J., Wang, H.B., Chen, P., Liu, P.Q., Xu, J.Z. and Chen, H.W. (2019) Histone

- Methyltransferase NSD2 Mediates the Survival and Invasion of Triple-Negative Breast Cancer Cells via Stimulating ADAM9-EGFR-AKT Signaling. *Acta Pharmacologica Sinica*, **40**, 1067-1075. <https://doi.org/10.1038/s41401-018-0199-z>
- [64] Huang, C.F., Yang, S.F., Chiou, H.L., Hsu, W.H., Hsu, J.C., Liu, C.J. and Hsieh, Y.H. (2018) Licochalcone A Inhibits the Invasive Potential of Human Glioma Cells by Targeting the MEK/ERK and ADAM9 Signaling Pathways. *Food & Function*, **9**, 6196-6204. <https://doi.org/10.1039/C8FO01643G>
- [65] Lei, D., *et al.* (2018) Galangin Increases ERK1/2 Phosphorylation to Decrease ADAM9 Expression and Prevents Invasion in A172 Glioma Cells. *Molecular Medicine Reports*, **17**, 667-673. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7920>
- [66] Brösicke, N., van Landeghem, F.K., Scheffler, B. and Faissner, A. (2013) Tenascin-C Is Expressed by Human Glioma *in Vivo* and Shows a Strong Association with Tumor Blood Vessels. *Cell and Tissue Research*, **354**, 409-430. <https://doi.org/10.1007/s00441-013-1704-9>
- [67] Sarkar, S., Zemp, F.J., Senger, D., Robbins, S.M. and Yong, V.W. (2015) ADAM-9 Is a Novel Mediator of Tenascin-C-Stimulated Invasiveness of Brain Tumor-Initiating Cells. *Neuro-Oncology*, **17**, 1095-1105. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou362>
- [68] Liu, X., Wang, S., Yuan, A., Yuan, X. and Liu, B. (2016) MicroRNA-140 Represses Glioma Growth and Metastasis by Directly Targeting ADAM9. *Oncology Reports*, **36**, 2329-2338. <https://doi.org/10.3892/or.2016.5007>
- [69] Formolo, C.A., Williams, R., Gordish-Dressman, H., MacDonald, T.J., Lee, N.H. and Hathout, Y. (2011) Secretome Signature of Invasive Glioblastoma Multiforme. *Journal of Proteome Research*, **10**, 3149-3159. <https://doi.org/10.1021/pr200210w>
- [70] Zigrino, P., *et al.* (2005) Adam-9 Expression and Regulation in Human Skin Melanoma and Melanoma Cell Lines. *International Journal of Cancer*, **116**, 853-859. <https://doi.org/10.1002/ijc.21087>
- [71] Mohd Isa, S.A., Md Salleh, M.S., Ismail, M.P. and Hairon, S.M. (2019) ADAM9 Expression in Uterine Cervical Cancer and Its Associated Factors. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **20**, 1081-1087. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2019.20.4.1081>
- [72] Tanasubsinn, P., Aung, W.P.P., Pata, S., Laopajon, W., Makeudom, A., Sastraruji, T., Kasinrerak, W. and Krisanapornkit, S. (2018) Overexpression of ADAM9 in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Oncology Letters*, **15**, 495-502. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.7284>
- [73] Hsieh, M.H., Tsai, J.P., Yang, S.F., Chiou, H.L., Lin, C.L., Hsieh, Y.H. and Chang, H.R. (2019) Fisetin Suppresses the Proliferation and Metastasis of Renal Cell Carcinoma through Upregulation of MEK/ERK-Targeting CTSS and ADAM9. *Cells*, **8**, 948-963. <https://doi.org/10.3390/cells8090948>
- [74] Yang, X., Cui, Y., Yang, F., Sun, C. and Gao, X. (2017) MicroRNA302a Suppresses Cell Proliferation, Migration and Invasion in Osteosarcoma by Targeting ADAM9. *Molecular Medicine Reports*, **16**, 3565-3572. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6975>