

解整合素－金属蛋白酶22的生物学作用研究进展

仲达, 郁丽娜*

浙江大学医学院附属第二医院麻醉科, 浙江 杭州 310009

摘 要 : 解整合素－金属蛋白酶22 (ADAM22) 是 ADAMs 蛋白家族的重要成员, 其在神经系统、心血管系统和肿瘤等多种生理和病理过程中发挥关键作用。在神经系统中, ADAM22 在突触成熟、突触传递和髓鞘形成过程中发挥重要作用, 并与癫痫等神经疾病密切相关。此外, ADAM22 与 LGI4 的相互作用在周围神经髓鞘形成中不可或缺。在心血管系统中, ADAM22 在血管损伤后的内膜新生和心肌肥厚等病理过程中表现出显著的调控作用。在肿瘤领域, ADAM22 在乳腺癌、胃癌等多种肿瘤中高表达, 并通过激活整合素信号通路促进肿瘤细胞的增殖和迁移。尽管 ADAM22 在多种疾病中的作用逐渐被揭示, 但其在不同病理过程中的具体分子机制仍需进一步研究。未来针对 ADAM22 的靶向治疗策略, 如基于 LGI1 的抗肿瘤治疗, 可能为相关疾病的治疗提供新的思路。

关 键 词 : 解整合素－金属蛋白酶22; 突触; 髓鞘; 心血管; 肿瘤

Research Advances in the Biological Functions of ADAM22

Zhong Da, Yu Lina*

Department of Anesthesiology, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, Zhejiang 310009

Abstract : A disintegrin and metalloproteinase 22 (ADAM22) is a pivotal member of the ADAMs protein family, playing a crucial role in various physiological and pathological processes, including the nervous system, cardiovascular system, and oncology. Within the nervous system, ADAM22 is instrumental in synaptic maturation, synaptic transmission, and myelination, and is closely associated with neurological disorders such as epilepsy. Moreover, the interaction between ADAM22 and LGI4 is indispensable for peripheral nerve myelination. In the cardiovascular system, ADAM22 exhibits significant regulatory functions in pathological processes such as neointima formation following vascular injury and myocardial hypertrophy. In the realm of oncology, ADAM22 is highly expressed in various cancers, including breast and gastric cancers, and promotes tumor cell proliferation and migration through the activation of integrin signaling pathways. Although the role of ADAM22 in various diseases is gradually being elucidated, the precise molecular mechanisms underlying its involvement in different pathological processes require further investigation. Future therapeutic strategies targeting ADAM22, such as LGI1-based anti-cancer therapies, may offer novel approaches for the treatment of related diseases.

Keywords : ADAM22; synapse; myelin; cardiovascular; tumor

解整合素－金属蛋白酶 (A disintegrin and metalloproteases, ADAMs) 蛋白家族最初是作为与蛇毒整合素配体同源的新型 I 型跨膜蛋白被发现的, 在豚鼠精卵融合过程中发挥功能作用^[1]。它们的特点是存在一个金属蛋白酶结构域, 因此它们具有潜在的蛋白酶活性, 可以在其胞外近膜区切割膜蛋白。该过程被称为“蛋白胞外域脱落”, 可激活或灭活底物蛋白, 或由膜内蛋白酶如 γ -分泌酶等在跨膜区或跨膜区以内启动底物蛋白的进一步裂解, 导致各种功能后果^[2]。在小鼠和人中鉴定了约 30 个 ADAM 家族成员, 其中近一半在睾丸或附睾中特异性或优势表达, 表明这些 ADAMs 在哺乳动物生殖和受精中发挥重要作用^[3]。其他 ADAMs 在多种细胞和组织中表达, 并参与各种生物学过程, 包括发育、炎症和癌症^[4,5]。

ADAMs 家族蛋白具有共同的多结构域结构, 包括 N 端信号肽、前结构域、金属蛋白酶、去整合素、富含半胱氨酸、跨膜和细胞质结构域。一些家族成员在富含半胱氨酸和跨膜结构域之间含有一个额外的表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 样结构域。在

课题基金: 国家自然科学基金项目 (82471230), 浙江省自然科学基金重点项目 (LZ23H090003); 医疗服务与保障能力提升－麻醉临床重点专科; 项目编号: 2021-LCZDZK-01
作者简介: 仲达 (2000.04-), 男, 汉族, 籍贯: 江苏宿迁, 学历: 医学硕士在读; 职称: 住院医师, 研究方向: 病理性疼痛的神经生物学机制。
通讯作者: 郁丽娜 (1971.10-), 女, 汉族, 籍贯: 江苏无锡, 学历: 医学博士, 职称: 主任医师, 研究方向: 病理性疼痛的神经生物学机制、围术期麻醉管理, 邮箱: zryulina@zju.edu.cn

金属蛋白酶结构域中定义有活性的 ADAM 蛋白酶的一致序列是 HEXGHXXGXXHD，其中组氨酸结合锌和谷氨酸从而参与催化过程^[6]。ADAM 家族的其中一个成员，ADAM22，在其金属蛋白酶结构域中没有该活性序列，因此是无活性 ADAMs，主要通过与其他蛋白结合参与直接的细胞-细胞信号传导。近年来，越来越多的证据表明 ADAM22 在神经系统、心血管系统和肿瘤等部位发挥着重要的生物学作用。在这篇综述中，我们将重点总结并讨论 ADAM22 已知的生理和病理功能及其潜在的分子机制。

一、ADAM22 在神经系统中的作用

ADAMs 中的多数在神经系统中高度表达，具有类似的空间或时间表达谱，提示了它们在神经系统中具有重要的作用。ADAM22 是目前研究最多的无活性 ADAM，在神经系统的突触成熟、突触传递和髓鞘形成等过程中发挥关键作用^[7]。ADAM22 在整个中枢神经系统中广泛表达，在小脑（颗粒细胞）和海马（CA1 区锥体神经元）中表达量最高^[8]。ADAM22 基因敲除小鼠出现多种表型，如共济失调、严重癫痫发作、体重减轻和运动不协调，并在 P10 和 P25 之间过早死亡^[8]。此外，周围神经髓鞘化程度较低，而中枢髓鞘化程度正常，表明了 ADAM22 也在外周髓鞘化中具有关键性的作用。

（一）ADAM22 作为突触后受体的功能

ADAM22 可作为富含亮氨酸的胶质瘤失活蛋白 1（Leucine-rich glioma-inactivated protein 1, LGI1）的受体，通过形成多蛋白复合物调节突触传递，可溶性配体 LGI1 与其受体 ADAM22 的胞外域结合^[9]。ADAM22 或 LGI1 缺陷小鼠会损害 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸（ α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid, AMPA）受体的功能从而产生癫痫发作等有害的神经后果^[9-11]。事实上，LGI1 和 ADAM22 这两个复杂的成员已经与患者的癫痫有了基因上的联系。在 LGI1 中发现了数十种突变，这些突变阻止了 LGI1 的分泌及与 ADAM22 的直接结合，并与一种称为 ADLTE/ADPEAF（常染色体显性外侧颞叶癫痫；又称具有听觉特征的常染色体显性部分性癫痫（Autosomal Dominant Partial Epilepsy with Auditory Features））的癫痫形式有关^[12,13]。

与人类疾病的联系为 ADAM22 作为 LGI1 受体参与大脑网络的健康活动确立了重要的功能。有趣的是，也有研究发现含有 LGI1、ADAM22 和突触后致密蛋白 95 (Postsynaptic density protein-95, PSD-95) 的突触后超复合体可能形成一个更大的复合体，将突触后膜与突触前膜连接起来。蛋白质相互作用研究表明，LGI1/ADAM22/PSD-95 与突触前蛋白 ADAM11、ADAM23 和 Kv1 钾离子通道结合^[11]。进一步的证据确定了 ADAM22 胞外区与 LGI1 复合物的晶体结构^[14]。然而，仍需要进一步的研究来证实突触 LGI-ADAM 复合体的存在，并了解其在突触传递和癫痫中的确切作用以及参与的程度。无论如何，LGI1-ADAM22 的晶体结构是朝着基于结构的抗癫痫药物设计迈出的重要一步。

（二）ADAM22 参与外周神经髓鞘形成

LGI4 是另一个与 ADAM22 结合的 LGI 家族成员。雪旺细胞（Schwann cells）是周围神经系统中的髓鞘形成细胞，其分泌

的 LGI4 可与神经元中的 ADAM22 结合。这种相互作用对于周围神经髓鞘化是必不可少的^[15]。LGI4 自发功能缺失突变的小鼠和 ADAM22 基因缺陷小鼠表现为外周神经髓鞘脱失。此外，一个携带 LGI4 剪接突变的患者表现为坐骨神经髓鞘改变^[16]。除了在外周髓鞘形成中的作用外，LGI4-ADAM22 复合物也被认为有助于胶质生成，包括神经前体细胞中胶质谱系细胞的分化和增殖^[21]。

二、ADAM22 在心血管系统中的作用

在心血管疾病方面，ADAMs 家族蛋白中的其他成员如 ADAM15 被发现参与促进早产儿视网膜病变中的新生血管形成^[17]，而在 ADAM10 基因缺陷小鼠中发现了卵黄囊中血管畸形导致的胚胎死亡^[18]。也有研究发现 ADAM17 和 ADAM19 基因缺陷小鼠在心脏发育方面表现出相似的缺陷^[19,20]。重要的是，据报道，ADAMs 家族蛋白通过调节表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptors, EGFRs）配体的脱落和随后的 G 蛋白偶联受体（G protein-coupled receptors, GPCRs）的激活，直接参与细胞的增殖和迁移^[21]。所有这些研究都有力地说明了 ADAMs 家族蛋白在心血管疾病中的作用。

近年来，ADAM22 在心血管系统中的作用逐渐受到关注，尤其是在血管损伤后内膜新生和心肌肥厚等病理过程中。内膜新生是血管在各种损伤因素刺激下发生的病理改变，是多种心血管疾病共有的病理过程。研究表明，ADAM22 在血管平滑肌细胞（vascular smooth muscle cell, VSMC）中显著上调，并通过促进 ERK 磷酸化来增强 VSMC 的迁移、增殖和表型转换，从而加速新内膜的形成。在小鼠左颈动脉损伤模型中，ADAM22 杂合子小鼠的损伤诱导的新内膜形成显著改善，表明 ADAM22 在血管损伤后的修复过程中起关键作用^[22]。此外，心肌肥厚是心肌细胞应对神经体液因子刺激及机械应力负荷改变所做出的适应性代偿反应，是高血压病、瓣膜病、心肌梗死等心血管疾病的共同病理过程。研究发现，在主动脉弓缩窄模型中，ADAM22 基因敲除显著促进心肌肥厚和纤维化，恶化心功能；而 ADAM22 基因过表达则显著抑制心肌肥厚和纤维化，保护心功能。机制研究结果表明，ADAM22 负调控 AKT 信号通路的激活，可能为心肌肥厚的病理生物学特征提供新的见解^[23]。

三、ADAM22 在肿瘤中的作用

ADAM22 在肿瘤研究中同样受到广泛关注，ADAM22 在多种肿瘤的进展中发挥重要作用，包括乳腺癌、胃癌、鼻咽癌、垂

体腺瘤等。最近有多篇文献报道其在乳腺癌中高表达及其对乳腺癌细胞增殖、侵袭、转移及化疗耐药的促进作用^[24-26]。此外，最新的研究表明，ADAM22在垂体腺瘤中显著过表达，并通过其解整合素结构域激活整合素 $\beta 1$ (integrin $\beta 1$, ITGB1)，进而激活 FAK/PI3K 和 FAK/ERK 信号通路，促进垂体腺瘤细胞的增殖、迁移和侵袭。此外，ADAM22被 PKA 磷酸化并招募 14-3-3 蛋白，从而延迟其降解。ITGB1 靶向抑制剂（抗 itgb1）在治疗垂体腺瘤时发挥抗肿瘤作用，并与生长抑素类似物或多巴胺激动剂联合使用时具有协同效应^[27]。另外，已有研究证明 ADAM22 参与细胞黏附和繁殖，可能有助于迁移和侵袭^[28]。以上报道均支持 ADAM22 可能具有促肿瘤作用。然而与以上研究结果相反的是，与正常脑组织相比，胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 中 ADAM22 的水平降低，这可能是由于 GBM 中存在更多的促肿瘤机制 (如整合素的过表达)，从而在胶质瘤恶性演进过程中发生渐进性沉默 (如与 ADAM22 高度同源的 ADAM23，在乳腺癌中呈高甲基化状态)。

在癌症治疗方面，针对金属蛋白酶的早期经验收效甚微，因为试验的抑制剂是非特异性的，导致治疗无效，副作用也很多^[29]。未来针对 ADAM 蛋白的靶向治疗应该更多地集中在使用选择性靶向 ADAM 蛋白促癌成分的药物上。目前已经有研究专注于 ADAM 蛋白调节 ERBB 信号的能力。早期的临床前研究表明，抑制 ADAM10 和 ADAM17 可以阻止膜结合的 ERBB 配体前体的裂解^[30,31]。与更多的抑制剂如曲妥珠单抗联合使用可能为 ERBB 阳性肿瘤的治疗提供一种有效的治疗策略。迄今为止，ADAM 蛋白在癌症中的整合素结合特性还没有得到深入的研究。然而，这种在细胞黏附中的潜在作用可能为肿瘤治疗提供进一步的治疗途径。其他如 LGI1 可能作为胶质母细胞瘤和神经母细胞瘤的肿瘤抑制因子，并且已经证明 LGI1 可能在 HeLa 细胞中发挥抑制增殖和存活的作用^[32,33]。LGI1-ADAM22 复合物被认为是治疗神经系统突触紊乱的潜在治疗靶点。这也构成了在乳腺癌中用 LGI1 靶向 ADAM22 的理论基础。用 LGI1 处理耐药细胞 (无论是他莫昔芬还是来曲唑耐药) 可显著降低细胞迁移，这与用 siRNA 敲低 ADAM22 后观察到的效果一致。此外，这种抗迁移作用与 LGI1 处理后胶质瘤细胞中观察到的细胞侵袭抑制相一致^[34]。尽管 LGI1 抑制乳腺癌细胞迁移的具体机制尚不清楚，但似乎这至少部分是通过抑制 ADAM22 实现的。许多工作仍有待确定 LGI1 或其衍生物是否可能成为靶向 ADAM22 阳性乳腺癌的可行治疗选择的基础。

参考文献

- [1] Blobel CP, Wolfsberg TG, Turck CW, Myles DG, Primakoff P, White JM. A potential fusion peptide and an integrin ligand domain in a protein active in sperm-egg fusion. *Nature*. 1992;356(6366):248-252. doi:10.1038/356248a0.
- [2] Lichtenthaler SF, Lemberg MK, Fluhrer R. Proteolytic ectodomain shedding of membrane proteins in mammals—hardware, concepts, and recent developments. *The EMBO Journal*. 2018;37(15):e99456. doi:10.15252/embj.201899456.
- [3] Cho C. Testicular and epididymal ADAMs: expression and function during fertilization. *Nat Rev Urol*. 2012;9(10):550-560. doi:10.1038/nrurol.2012.167.
- [4] Weber S, Saftig P. Ectodomain shedding and ADAMs in development. *Development*. 2012;139(20):3693-3709. doi:10.1242/dev.076398.
- [5] Mullooly M, McGowan PM, Crown J, Duffy MJ. The ADAMs family of proteases as targets for the treatment of cancer. *Cancer Biol Ther*. 2016;17(8):870-880. doi:10.1080/15384047.2016.1177684.
- [6] Stöcker W, Grams F, Baumann U, et al. The metzincins—topological and sequential relations between the astacins, adamalysins, serralsins, and matrixins (collagenases) define a superfamily of zinc-peptidases. *Protein Sci*. 1995;4(5):823-840. doi:10.1002/pro.5560040502.

四、总结与展望

本文综述了 ADAM22 在神经系统、心血管系统和肿瘤中的生物学作用及其潜在的分子机制。ADAM22 作为 ADAMs 家族中研究最多的无活性成员，通过与其他蛋白结合参与细胞信号传导，在多种生理和病理过程中发挥关键作用。

在神经系统中，ADAM22 在突触成熟、突触传递和髓鞘形成过程中发挥重要作用。其与 LGI1 形成的复合物通过调节 AMPA 受体功能影响神经活动，并与癫痫等神经疾病密切相关。此外，ADAM22 与 LGI4 的相互作用在周围神经髓鞘形成中不可或缺。在心血管系统中，ADAM22 在血管损伤后的内膜新生和心肌肥厚等病理过程中表现出显著的调控作用，通过影响 ERK 和 AKT 信号通路参与血管平滑肌细胞的迁移和心肌细胞的适应性反应。在肿瘤领域，ADAM22 在多种肿瘤中高表达，并通过激活整合素信号通路促进肿瘤细胞的增殖和迁移，但在胶质母细胞瘤中其表达降低，可能与肿瘤恶性演进过程中的机制变化有关。

尽管 ADAM22 在多种疾病中的作用逐渐被揭示，但其在不同病理过程中的具体分子机制仍需进一步研究。未来的研究方向可能包括以下几个方面：1. 深入解析 ADAM22 的分子机制：进一步研究 ADAM22 在不同细胞类型和组织中的作用机制，特别是其与其他蛋白相互作用的分子细节。例如，ADAM22 与 LGI1 复合物在突触传递中的具体作用机制，以及其在肿瘤细胞中的信号转导路径。2. 探索 ADAM22 在其他疾病中的作用：目前的研究主要集中在神经系统、心血管系统和肿瘤，但 ADAM22 可能在其他疾病中也发挥重要作用。例如，其在炎症反应、自身免疫性疾病中的潜在作用值得进一步探索。3. 开发针对 ADAM22 的治疗策略：鉴于 ADAM22 在多种疾病中的关键作用，开发特异性靶向 ADAM22 的治疗药物具有重要意义。例如，基于 LGI1-ADAM22 复合物的抗癫痫药物设计，以及针对 ADAM22 的肿瘤治疗策略。此外，研究 LGI1 或其衍生物作为靶向 ADAM22 阳性乳腺癌的潜在治疗选择也是未来的研究方向。4. 跨学科研究：结合生物信息学、结构生物学和细胞生物学等多学科方法，深入研究 ADAM22 的结构与功能关系，为药物设计提供理论基础。

综上所述，ADAM22 在多种生理和病理过程中具有重要的生物学功能，未来的研究将进一步揭示其作用机制，并为相关疾病的治疗提供新的思路 and 策略。

- [7]Sagane K, Ohya Y, Hasegawa Y, Tanaka I. Metalloproteinase-like, disintegrin-like, cysteine-rich proteins MDC2 and MDC3: novel human cellular disintegrins highly expressed in the brain. *Biochemical Journal*. 1998;334(1):93–98. doi:10.1042/bj3340093.
- [8]Sagane K, Hayakawa K, Kai J, et al. Ataxia and peripheral nerve hypomyelination in ADAM22-deficient mice. *BMC Neurosci*. 2005;6(1):33. doi:10.1186/1471-2202-6-33.
- [9]Fukata Y, Adesnik H, Iwanaga T, Bredt DS, Nicoll RA, Fukata M. Epilepsy-Related Ligand/Receptor Complex LGI1 and ADAM22 Regulate Synaptic Transmission. *Science*. 2006;313(5794):1792–1795. doi:10.1126/science.1129947.
- [10]Lovero KL, Fukata Y, Granger AJ, Fukata M, Nicoll RA. The LGI1 – ADAM22 protein complex directs synapse maturation through regulation of PSD–95 function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(30). doi:10.1073/pnas.1511910112.
- [11]Fukata Y, Lovero KL, Iwanaga T, et al. Disruption of LGI1-linked synaptic complex causes abnormal synaptic transmission and epilepsy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(8):3799–3804. doi:10.1073/pnas.0914537107.
- [12]Dazzo E, Leonardi E, Belluzzi E, et al. Secretion-Positive LGI1 Mutations Linked to Lateral Temporal Epilepsy Impair Binding to ADAM22 and ADAM23 Receptors. *PLoS Genet*. 2016;12(10):e1006376. doi:10.1371/journal.pgen.1006376.
- [13]Yokoi N, Fukata Y, Kase D, et al. Chemical corrector treatment ameliorates increased seizure susceptibility in a mouse model of familial epilepsy. *Nat Med*. 2015;21(1):19–26. doi:10.1038/nm.3759.
- [14]Yamagata A, Miyazaki Y, Yokoi N, et al. Structural basis of epilepsy-related ligand – receptor complex LGI1 – ADAM22. *Nat Commun*. 2018;9(1):1546. doi:10.1038/s41467-018-03947-w.
- [15]Özkaynak E, Abello G, Jaegle M, et al. Adam22 Is a Major Neuronal Receptor for Lgi4-Mediated Schwann Cell Signaling. *J Neurosci*. 2010;30(10):3857–3864. doi:10.1523/JNEUROSCI.6287-09.2010.
- [16]Xue S, Maluenda J, Marguet F, et al. Loss-of-Function Mutations in LGI4, a Secreted Ligand Involved in Schwann Cell Myelination, Are Responsible for Arthrogryposis Multiplex Congenita. *The American Journal of Human Genetics*. 2017;100(4):659–665. doi:10.1016/j.ajhg.2017.02.006.
- [17]Horiuchi K, Weskamp G, Lum L, et al. Potential role for ADAM15 in pathological neovascularization in mice. *Mol Cell Biol*. 2003;23(16):5614–5624. doi:10.1128/MCB.23.16.5614-5624.2003.
- [18]Hartmann D, de Strooper B, Serneels L, et al. The disintegrin/metalloprotease ADAM 10 is essential for Notch signalling but not for alpha-secretase activity in fibroblasts. *Hum Mol Genet*. 2002;11(21):2615–2624. doi:10.1093/hmg/11.21.2615.
- [19]Zhou HM, Weskamp G, Chesneau V, et al. Essential role for ADAM19 in cardiovascular morphogenesis. *Mol Cell Biol*. 2004;24(1):96–104. doi:10.1128/MCB.24.1.96-104.2004.
- [20]Kurohara K, Komatsu K, Kurisaki T, et al. Essential roles of Meltrin beta (ADAM19) in heart development. *Dev Biol*. 2004;267(1):14–28. doi:10.1016/j.ydbio.2003.10.021.
- [21]Ohtsu H, Dempsey PJ, Eguchi S. ADAMs as mediators of EGF receptor transactivation by G protein-coupled receptors. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2006;291(1):C1–10. doi:10.1152/ajpcell.00620.2005.
- [22]Zhang SM, Jiang L, Zhao X, et al. A disintegrin and metalloprotease 22 accelerates neointima formation by activating ERK signaling. *Atherosclerosis*. 2019;283:92–99. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.02.002.
- [23]Ren L, Wu C, Yang K, et al. A Disintegrin and Metalloprotease-22 Attenuates Hypertrophic Remodeling in Mice Through Inhibition of the Protein Kinase B Signaling Pathway. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(2):e005696. doi:10.1161/JAHA.117.005696.
- [24]Bolger JC. ADAM22 as a Prognostic and Therapeutic Drug Target in the Treatment of Endocrine-Resistant Breast Cancer.
- [25]Charmsaz S, Doherty B, Cocchiglia S, et al. ADAM22/LGI1 complex as a new actionable target for breast cancer brain metastasis. *BMC Med*. 2020;18(1):349. doi:10.1186/s12916-020-01806-4.
- [26]McCartan D, Bolger JC, Fagan A, et al. Global characterization of the SRC-1 transcriptome identifies ADAM22 as an ER-independent mediator of endocrine-resistant breast cancer. *Cancer Res*. 2012;72(1):220–229. doi:10.1158/0008-5472.CAN-11-1976.
- [27]Xing B, Lei Z, Wang Z, et al. A disintegrin and metalloproteinase 22 activates integrin $\beta 1$ through its disintegrin domain to promote the progression of pituitary adenoma. *Neuro-Oncology*. 2024;26(1):137–152. doi:10.1093/neuonc/noad148.
- [28]Zhu P, Sang Y, Xu H, et al. ADAM22 plays an important role in cell adhesion and spreading with the assistance of 14–3–3. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;331(4):938–946. doi:10.1016/j.bbrc.2005.03.229.
- [29]Murphy G. The ADAMs: signalling scissors in the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(12):929–941. doi:10.1038/nrc2459.
- [30]Fridman JS, Caulder E, Hansbury M, et al. Selective inhibition of ADAM metalloproteases as a novel approach for modulating ErbB pathways in cancer. *Clin Cancer Res*. 2007;13(6):1892–1902. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-2116.
- [31]Kenny PA, Bissell MJ. Targeting TACE-dependent EGFR ligand shedding in breast cancer. *J Clin Invest*. 2007;117(2):337–345. doi:10.1172/JCI29518.
- [32]Gabbellini N, Masola V. Expression of LGI1 Impairs Proliferation and Survival of HeLa Cells. *Int J Cell Biol*. 2009;2009:417197. doi:10.1155/2009/417197.
- [33]RETRACTION:Increased expression of LGI1 gene triggers growth inhibition and apoptosis of neuroblastoma cells. *J Cell Physiol*. 2024;239(11):e31411. doi:10.1002/jcp.31411.
- [34]Kunapuli P, Kasyapa CS, Hawthorn L, Cowell JK. LGI1, a putative tumor metastasis suppressor gene, controls in vitro invasiveness and expression of matrix metalloproteinases in glioma cells through the ERK1/2 pathway. *J Biol Chem*. 2004;279(22):23151–23157. doi:10.1074/jbc.M314192200.