

转化生长因子 β 与肿瘤转移的研究进展

俞清翔

■背景资料

TGF- β 一度被认为对肿瘤细胞的增殖起负调控作用,是最有潜力的癌症治疗的研究热点;但随着研究的深入,人们发现TGF- β 在肿瘤的发生、发展中是一把“双刃剑”,在肿瘤进展期能够促进肿瘤侵袭和转移。

俞清翔,天津医科大学总医院消化科 天津市 300052

通讯作者:俞清翔,300052,天津市,天津医科大学总医院消化科. hazeyu@sohu.com

电话:022-60362810

收稿日期:2006-06-26 接受日期:2006-07-31

摘要

转化生长因子 β (TGF- β)在肿瘤发生、发展中具有双重作用:在肿瘤发生的起始阶段TGF- β 扮演着肿瘤抑制者的角色,而在进展期TGF- β 起着促使肿瘤细胞浸润转移的作用. TGF- β 促进肿瘤浸润和转移的机制有:诱导肿瘤周围的基质环境改变;诱导上皮细胞-间充质转化;促血管新生和抑制宿主免疫系统杀伤肿瘤细胞。

关键词: 转化生长因子 β ; 肿瘤; 转移

俞清翔. 转化生长因子 β 与肿瘤转移的研究进展. 世界华人消化杂志 2006;14(25):2538-2541

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/2538.asp>

0 引言

转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)是一类功能复杂的细胞因子,广泛参与哺乳动物的各种病理生理过程. 最初的研究发现, TGF- β 抑制上皮细胞和造血细胞的增殖,促进细胞凋亡. 随后的实验又证明TGF- β 对多种上皮性肿瘤细胞(如胃癌、结肠癌、肝癌、肺癌、肾癌及前列腺癌)的体外增殖起负调控作用,其信号传导通路中任何组分发生突变都将使细胞具有选择性生长优势,导致肿瘤的发生^[1]. 因为这种增殖抑制特性, TGF- β 一度被认为是最有潜力的癌症治疗的研究热点^[2]. 但随着研究的深入,人们发现TGF- β 在肿瘤进展期能够促进肿瘤侵袭和转移^[1]. 因此有学者提出TGF- β 在肿瘤的发生、发展中是一把“双刃剑”^[1]. 本文就TGF- β 促进肿瘤浸润和转移方面的研究进展做一综述。

1 TGF- β 信号传导通路

TGF- β 是以大分子无活性的蛋白前体形式由正常细胞和转化细胞分泌的,需激活后才能发挥

其生物学活性. TGF- β 信号从细胞膜传入细胞核,经历配体-受体-细胞内信号转导分子-基因表达-细胞生长抑制、分化或凋亡组成的信号转导通路. TGF- β 受体(TGF- β receptors, T β R)广泛表达于机体组织细胞表面. 被激活的TGF- β 通过与细胞膜表面具有丝氨酸/苏氨酸激酶活性的T β R I和T β R II结合,激活受体,使之具有激酶活性,将信号放大并磷酸化细胞内受体调控的Smads蛋白(R-Smads,包括Smads2, 3),磷酸化的R-Smads与共用介质Smads (Co-Smads,包括Smads4)形成复合体进入细胞核. 细胞核内Smads寡聚体结合DNA和相关的转录因子调控靶基因的表达. 抑制型Smads可阻断受体磷酸化R-Smads,启动泛素化作用,使受体复合物降解,抑制信号的传导^[3].

2 TGF- β 促进肿瘤浸润和转移

恶性肿瘤之所以成为致命性疾病,主要是因为肿瘤细胞具有对临近正常组织的浸润和远处转移的能力. 早在1990年代, Gorsch *et al*^[4]应用原位免疫组化方法研究了57例乳腺癌组织中TGF- β 1的表达情况,结果显示TGF- β 1表达水平越高,癌细胞浸润转移的能力越强,癌症相关的死亡率越高. 这种联系与患者年龄、肿瘤大小和雌激素受体水平无关. 对结肠癌、肝癌、胃癌、肺癌和前列腺癌的体外和体内研究也得到了类似的结果^[2]. 同时,有研究发现阻断TGF- β 信号传导通路能够减少肿瘤的转移. Tian *et al*^[5]运用截短的Smads2/3显负性突变体抑制乳腺肿瘤细胞系的TGF- β 信号通路,结果发现肿瘤细胞的转移能力被抑制. 结肠癌的微卫星不稳定性研究发现, T β R II无活性的突变,使转移减少,增加了患者术后的存活率,将T β R II基因的cDNA转染到T β R表达缺失的大肠癌细胞中,这些细胞生长率降低,但强刺激了细胞的浸润和转移能力^[6]. 最近, Siegel *et al*^[7]通过对TGF- β 在MMTV/neu转基因鼠乳腺癌发生和肺转移中的作用的研究,发现持续激活TGF- β 信号传导能够延长乳腺肿瘤形成的潜伏期,但同时增加了血管外的肺转移;

相反, T β R II 的显负性突变减少了肿瘤形成的潜伏期, 但显著抑制了肺转移. Muraoka *et al*^[8]在另一项类似的研究中证明TGF- β /MMTV-neu双转基因鼠与MMTV-neu单转基因鼠形成肿瘤的潜伏期相近, 但前者的瘤体较小; 然而3 mo后双转基因鼠的肺转移是单转基因鼠的3倍. 这两项研究证明了TGF- β 在肿瘤发生、发展中的双重作用: 在肿瘤发生的起始阶段TGF- β 扮演着肿瘤抑制者的角色, 而在进展期TGF- β 起着促使肿瘤浸润转移的作用.

3 机制

恶性肿瘤转移的级联反应涉及到一系列步骤, 包括局部浸润、肿瘤细胞渗入血管、肿瘤细胞在血管和淋巴管内循环、黏附于远处位点、外渗、最终在远处形成新的肿瘤. TGF- β 调节这一过程中的多个环节, 如促进有利于浸润转移的基质环境形成、促进血管新生和抑制宿主抗肿瘤免疫反应等.

3.1 TGF- β 诱导肿瘤周围的基质环境改变以促进浸润与转移 肿瘤细胞必须破坏与其邻近细胞的接触, 穿过基底膜和基质, 才能浸润邻近组织和转移到远处. 因此基底膜的降解和细胞外间质的重塑对于肿瘤浸润和转移而言是至关重要的. 在正常的细胞中, TGF- β 上调细胞外间质基因和蛋白酶抑制剂的表达, 而抑制参与间质降解的蛋白酶的产生. 相反, 在乳腺、胰腺和前列腺肿瘤细胞系中, TGF- β 促进蛋白酶(如基质金属蛋白酶、尿激酶等)的产生, 水解基底膜, 使肿瘤细胞得以进入结缔组织^[9-10]. 肿瘤成纤维细胞也参与基质环境的降解和重塑. Ohuchida *et al*^[11]应用体外侵袭测定的方法研究发现, 胰腺癌细胞与未经辐射处理后的胰腺成纤维细胞共培养可增强癌细胞的侵袭能力, 而将胰腺癌细胞与经辐射处理后的胰腺成纤维细胞共培养后, 癌细胞的侵袭能力更强. 这种现象与癌细胞C-met磷酸化增加、经辐射后胰腺成纤维细胞表达TGF- β 1增加有关.

目前, 越来越多的证据显示在癌的发生过程中, 上皮细胞周围的基质会被“激活”, 形成癌相关基质, 然后反过来促进肿瘤的发生与进展^[12]. 被“激活”的基质最主要的特征是成纤维细胞分化为肌成纤维细胞, 与创伤修复的基质反应相似. 体内外实验均证明TGF- β 能够刺激成纤维细胞向肌成纤维细胞的表型转换, 提示我们由癌细胞产生的TGF- β 对有促癌作用的基

质环境的形成有关键的作用^[13].

3.2 诱导上皮细胞-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT) EMT是具有极性的上皮细胞转换成具有活动能力、能够在细胞基质间自由移动的细胞的过程, 主要的特征有细胞黏附分子(如E-钙黏蛋白)表达的减少、细胞角蛋白细胞骨架转化为波形蛋白为主的细胞骨架及形态上具有间充质细胞的特征等. 这种表型的转换允许肿瘤细胞摆脱细胞-细胞间连接, 而表现得更具侵袭性^[14]. 实验证明TGF- β 能够诱导培养基中正常细胞和转化细胞形态的改变以及EMT特征的出现^[15]. Xu *et al*^[16]研究发现经TGF- β 处理的肝癌细胞系SMMC-7721细胞明显变为梭形, 且E-钙黏蛋白表达减少, TGF- β 还诱导 β -连环蛋白的核转运, 这些都增强细胞移行能力. Han *et al*^[17]报道TGF- β 诱导皮肤鳞癌细胞发生EMT, 形成梭状细胞癌, 而肿瘤细胞的T β R II 的显负性突变抑制这种转化, 进一步, 皮肤梭状细胞癌细胞转染显负性T β R II 后, 其在体内的致癌性减弱, 且形成鳞癌. 对乳腺癌细胞和成纤维样结肠癌细胞系的研究也得到类似结果. Snail是E-钙黏蛋白基因表达的直接抑制剂, 乳腺浸润导管癌组织中Snail过表达. Peinado *et al*^[18]发现TGF- β 诱导MDCK细胞(犬肾细胞系)Snail表达, 而促使细胞发生EMT. TGF- β 还可能经过RhoA和PI-3K途径诱导Akt/PKB激活, 作用于ZO-1, 使细胞形态改变, 细胞间连接变化, 引起细胞的迁移.

3.3 促血管新生的直接和间接作用 新生血管的形成对于肿瘤的生长和浸润转移是必不可少的. 血管提供肿瘤细胞需要的营养和氧分; 而肿瘤细胞内渗到循环系统, 导致肿瘤转移. 早期研究显示TGF- β 能够使内皮细胞形成管样结构. 条件敲除TGF- β 1信号传导途径上组分的研究和对遗传性毛细血管扩张症的研究均证明, TGF- β 对正常血管的形成和保证血管完整性的重要作用^[1]. Hasegawa *et al*^[19]发现在非小细胞肺癌中TGF- β 1的高水平表达与微血管密度增加相关, 二者均提示患者预后差. 而在体内实验中应用TGF- β 抗体则可减少新生血管的生成. TGF- β 还能诱导血管内皮生长因子(vascular endothelial cell growth factor, VEGF)的表达间接刺激血管形成^[20]. 另外TGF- β 诱导金属蛋白酶表达, 抑制金属蛋白酶组织抑制剂的产生, 从而形成富含蛋白酶的微环境以利于内皮细胞的迁移.

3.4 抑制宿主免疫系统杀伤肿瘤细胞 TGF- β 是

■创新盘点

本文详细阐述了TGF- β 促进肿瘤浸润转移机制: 诱导肿瘤周围的基质环境改变; 诱导上皮细胞-间充质转化; 促血管新生和抑制宿主免疫系统杀伤肿瘤细胞. 加深了读者对TGF- β 在肿瘤发生、发展中的双重作用的理解.

■应用要点

TGF- β 在肿瘤发生、发展中的双重作用可以成为肿瘤预防与治疗的研究方向。

很强的免疫抑制因子,通过抑制宿主免疫系统杀伤肿瘤细胞,促进肿瘤的发生、侵袭和转移。其机制有:TGF- β 对白细胞介素2(IL-2)诱导的T淋巴细胞增殖和活化起负调控作用;抑制细胞毒性T淋巴细胞(CTL,包括肿瘤浸润淋巴细胞即TIL细胞)、自然杀伤细胞(NK)和淋巴因子激活杀伤细胞(LAK)的杀伤活性;增加CD8抑制性T细胞的产生;阻止免疫球蛋白的合成;抑制干扰素诱导的MHC II类抗原表达,阻止CTL对肿瘤细胞的识别^[21]。实验研究也证实了TGF- β 在肿瘤逃避免疫监视方面发挥重要作用。早期研究发现一种具有强免疫原性的紫外线诱导的肿瘤细胞系,转染了TGF- β 质粒后,无论在体内还是体外均无法刺激CTL的应答。近期有研究显示,向表达T细胞靶向显负性T β R II的转基因鼠体内注入高转移性肿瘤细胞,会刺激肿瘤特异性CTL的产生而抑制瘤体的形成^[22]。同样,将转染表达显负性T β R II逆转录病毒的骨髓干细胞移植入小鼠体内后,注入此种小鼠体内的肿瘤细胞生长受到抑制^[23]。

4 展望

在TGF- β 被单独分离出来25 a后的今天,对于TGF- β 在肿瘤中的角色的研究主要围绕着其在肿瘤发生、发展中具有的双重作用,即癌变早期TGF- β 作为抑癌因子出现,而在癌症晚期通过自分泌(作用于癌细胞本身)和旁分泌(作用于癌细胞周围的微环境)方式刺激肿瘤浸润转移。但是这种转换的分子生物学机制尚待进一步研究,这对于TGF- β 在肿瘤防治方面的研究是必不可少的。

5 参考文献

- 1 Akhurst RJ, Derynck R. TGF-beta signaling in cancer-a double-edged sword. *Trends Cell Biol* 2001; 11: S44-51
- 2 Akhurst RJ. TGF-beta antagonists: why suppress a tumor suppressor? *J Clin Invest* 2002; 109: 1533-1536
- 3 Derynck R, Zhang YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signalling. *Nature* 2003; 425: 577-584
- 4 Gorsch SM, Memoli VA, Stukel TA, Gold LI, Arrick BA. Immunohistochemical staining for transforming growth factor beta 1 associates with disease progression in human breast cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 6949-6952
- 5 Tian F, DaCosta Byfield S, Parks WT, Yoo S, Felici A, Tang B, Piek E, Wakefield LM, Roberts AB. Reduction in Smad2/3 signaling enhances tumorigenesis but suppresses metastasis of breast cancer cell lines. *Cancer Res* 2003; 63: 8284-8292
- 6 Grady WM, Myeroff LL, Swinler SE, Rajput

- A, Thiagalingam S, Lutterbaugh JD, Neumann A, Brattain MG, Chang J, Kim SJ, Kinzler KW, Vogelstein B, Willson JK, Markowitz S. Mutational inactivation of transforming growth factor beta receptor type II in microsatellite stable colon cancers. *Cancer Res* 1999; 59: 320-324
- 7 Siegel PM, Shu W, Cardiff RD, Muller WJ, Massague J. Transforming growth factor beta signaling impairs Neu-induced mammary tumorigenesis while promoting pulmonary metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 8430-8435
- 8 Muraoka RS, Koh Y, Roebuck LR, Sanders ME, Brantley-Sieders D, Gorska AE, Moses HL, Arteaga CL. Increased malignancy of Neu-induced mammary tumors overexpressing active transforming growth factor beta1. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 8691-8703
- 9 Albo D, Berger DH, Tuszynski GP. The effect of thrombospondin-1 and TGF-beta 1 on pancreatic cancer cell invasion. *J Surg Res* 1998; 76: 86-90
- 10 Farina AR, Coppa A, Tiberio A, Tacconelli A, Turco A, Colletta G, Gulino A, Mackay AR. Transforming growth factor-beta1 enhances the invasiveness of human MDA-MB-231 breast cancer cells by up-regulating urokinase activity. *Int J Cancer* 1998; 75: 721-730
- 11 Ohuchida K, Mizumoto K, Murakami M, Qian LW, Sato N, Nagai E, Matsumoto K, Nakamura T, Tanaka M. Radiation to stromal fibroblasts increases invasiveness of pancreatic cancer cells through tumor-stromal interactions. *Cancer Res* 2004; 64: 3215-3222
- 12 De Wever O, Mareel M. Role of tissue stroma in cancer cell invasion. *J Pathol* 2003; 200: 429-447
- 13 Micke P, Ostman A. Tumour-stroma interaction: cancer-associated fibroblasts as novel targets in anti-cancer therapy? *Lung Cancer* 2004; 45 Suppl 2: S163-175
- 14 Thiery JP, Chopin D. Epithelial cell plasticity in development and tumor progression. *Cancer Metastasis Rev* 1999; 18: 31-42
- 15 Zavadil J, Bottinger EP. TGF-beta and epithelial-to-mesenchymal transitions. *Oncogene* 2005; 24: 5764-5774
- 16 Xu Z, Shen MX, Ma DZ, Wang LY, Zha XL. TGF-beta1-promoted epithelial-to-mesenchymal transformation and cell adhesion contribute to TGF-beta1-enhanced cell migration in SMMC-7721 cells. *Cell Res* 2003; 13: 343-350
- 17 Han G, Lu SL, Li AG, He W, Corless CL, Kulesz-Martin M, Wang XJ. Distinct mechanisms of TGF-beta1-mediated epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis during skin carcinogenesis. *J Clin Invest* 2005; 115: 1714-1723
- 18 Peinado H, Quintanilla M, Cano A. Transforming growth factor beta-1 induces snail transcription factor in epithelial cell lines: mechanisms for epithelial mesenchymal transitions. *J Biol Chem* 2003; 278: 21113-21123
- 19 Hasegawa Y, Takanashi S, Kanehira Y, Tsushima T, Imai T, Okumura K. Transforming growth factor-beta1 level correlates with angiogenesis, tumor progression, and prognosis in patients with nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 2001; 91: 964-971
- 20 Tuxhorn JA, McAlhany SJ, Yang F, Dang TD, Rowley DR. Inhibition of transforming growth

- factor-beta activity decreases angiogenesis in a human prostate cancer-reactive stroma xenograft model. *Cancer Res* 2002; 62: 6021-6025
- 21 Letterio JJ, Roberts AB. Regulation of immune responses by TGF-beta. *Annu Rev Immunol* 1998; 16: 137-161
- 22 Gorelik L, Flavell RA. Immune-mediated eradication of tumors through the blockade of transforming growth factor-beta signaling in T cells. *Nat Med* 2001; 7: 1118-1122
- 23 Shah AH, Tabayoyong WB, Kundu SD, Kim SJ, Van Parijs L, Liu VC, Kwon E, Greenberg NM, Lee C. Suppression of tumor metastasis by blockade of transforming growth factor beta signaling in bone marrow cells through a retroviral-mediated gene therapy in mice. *Cancer Res* 2002; 62: 7135-7138

电编 张敏 编辑 张焕兰

■同行评价
转化生长因子与肿瘤的相互关系的研究已有较多的报道,主要的研究内容为对肿瘤的抑制作用,本综述从另一角度描述了转化生长因子对肿瘤生长的促进作用,有一定的新意,对科研有一定的指导作用.

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

2007 中华肝胆胰脾外科(国际)学术论坛征文通知

本刊讯 “2007中华肝胆胰脾外科(国际)论坛”应澳门特区外科学会的盛情邀请于2007-04-13/16在澳门举办,现将征文通知公布如下:

1 征文内容

(1)肝癌诊断及外科与综合治疗:新诊断技术-可切除与否的界定-综合治疗与序贯化思路-对复发转移的研究进展-微创技术实际应用的可能性;(2)医源性胆管损伤的预防-胆管下端功能状态对修复及重建的影响-肝胆管结石外科治疗的新经验-肝门胆管癌根治性切除的实施与效果;(3)胰腺炎-重症急性、出血坏死性、“凶险性”-治疗中早期复苏的策略与实施-相关并发症的预防和处理;(4)胰腺癌-早期诊断的思路与进展-根治术在当前的含义和尺度-术前减黄与并发症的处理;(5)脾功能研究进展-保脾和切脾含义和抉择-PH时单纯切脾的指征与价值;(6)肝移植-应用指征的决策-供肝切取与保存-技术性与非技术性并发症-再移植-远期存活的努力.

2 投稿要求及截稿日期

来稿请寄未曾公开发表过4000字以内全文及800字论文摘要各1份(无摘要不入汇编)请在信封上注明“会议征文”.截稿日期:2007-01-31.正式代表发论文证书并授一级继续教育学分.来稿请寄:《中华肝胆外科杂志》编辑部.

3 联系方式

地址:北京市复兴路28号;邮编:100853;电话:010-66936223;电传:010-68177009;
E-mail:zhgdwkzz@vip.163.com;详情请登陆网站:www.zhgdwkzz.net.