



DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2013.09.016

<http://xbyx.xysm.net/xbwk/fileup/PDF/201309959.pdf>

骨形态发生蛋白与肿瘤

熊伟, 王理, 喻风雷

(中南大学湘雅二医院胸外科, 长沙 410011)

[摘要] 骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins, BMPs)是属于转化生长因子- β 超家族的一类细胞因子,在骨转化、胚胎发育及正常组织、器官的动态平衡生长中发挥重要作用。最近研究表明, BMPs及其受体一方面可通过参与肿瘤的增殖, 转移, 血管生成以及分化等促进肿瘤发生发展; 另一方面, 却可通过上述作用成为肿瘤细胞的抑制分子。

[关键词] 骨形态发生蛋白; 肿瘤; 铁调素

BMPs and cancer

XIONG Wei, WANG Li, YU Fenglei

(Department of Thoracic Surgery, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

ABSTRACT

Bone morphogenetic proteins (BMPs) were first studied as growth factors or morphogens of the transforming growth factor-beta super family. These growth molecules, originally associated with bone and cartilage development, are now known to play important roles in morphogenesis and homeostasis in many other tissues. Recently, significant contributions of BMPs, their receptors, and interacting molecules have been linked to carcinogenesis and tumor progression. BMPs can sometimes play a role as a tumor suppressor. This article explains the composition and biological characteristics of BMPs, and investigates their new roles in the pathogenesis of cancer.

KEY WORDS

BMPs; cancer; hepcidin

骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins, BMPs)属于转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)超家族的一类细胞因子,是多能干细胞在胚胎发育和出生后各种器官和组织的动态平衡生长的调节因素。Urist^[1]在1965年初次发现BMPs可以异位诱导细胞向成骨细胞转化; 随后的

研究发现其可以通过协调不同的组织和器官中细胞的分化、增殖、凋亡,在机体的成长和发育中发挥着至关重要的作用。最近研究表明BMPs在肿瘤细胞增殖,转移,血管生成以及分化等多个方面也发挥着重要的作用。

收稿日期(Date of reception): 2013-01-04

作者简介(Biography): 熊伟, 博士研究生, 主治医师, 主要从事肺癌的基础与临床研究。工作单位为厦门第二医院胸外科。

通信作者(Corresponding author): 喻风雷, Email: wangliscience@gmail.com

1 BMPs 的结构和功能

目前在人类BMPs家族中已有20多个成员被发现, 其中几乎所有的BMP在蛋白结构C-末端都具有由7个半胱氨酸组成的高度保守结构。BMP15与生长分化因子(growth differentiation factor, GDF)9在C-末端缺少了第7位的半胱氨酸, 其作用可能与增强相应受体识别的精确性有关^[2]。

目前BMPs根据氨基酸序列的相似性可以分为4个亚组。1)BMP2/4组: BMP2同BMP4有83%的氨基酸序列相同, 是目前研究最为广泛的BMPs家族成员。这两种蛋白在机体内具有强大的骨及软骨诱导活性, 并在胚胎早期发育中发挥重要作用。两者的无义突变将导致外胚层和中胚层发育缺陷, 并致胚胎死亡; 2)成骨蛋白-1组(osteogenic protein 1, OP-1): 包括BMP5/6/7/8, 在体内具有骨及软骨诱导活性。在动物试验中, 编码此组蛋白的基因突变后将导致动物多个部位骨骼发育迟缓, 如发生“短耳症”, 胸骨、肋骨发育不全等; 3)GDF5/6/7组: 主要在关节中产生, 参与关节形成, 并促进韧带、肌腱增长; 4)GDF8/9组: GDF8可负向调节骨骼肌发育, GDF9则可调节人类卵泡, 直接影响卵母细胞的生长和功能^[3-4]。

2 BMPs 的信号转导

2.1 BMPs 的跨膜信号转导

BMPs通过结合细胞膜上I型受体以及II型受体而激活下游信号, 两者协同转导BMPs信号。目前研究已发现6种I型受体以及3种II型受体介导BMPs信号转导, 其中BMPR1A, BMPR1B和BMPR2为BMPs专属性受体。

不同BMP通过识别不同受体上的羟基末端胞外配体结合域(extracellular domain, ECD)特征性结构而结合。另外, ECD中的保守疏水残基簇也对配体的识别起到重要作用^[5]。

在信号转导中, BMPs二聚体同I型受体、II型受体形成一个稳定的复合物结构, 其中I型负责转导信号, II型受体则磷酸化I型受体, 变构激活I型受体的细胞内丝氨酸/苏氨酸激酶结构域。研究^[6-7]表明: 在细胞膜中, 有部分I型受体同II型受体形成二聚体复合物, 当BMPs同此复合物结合后, 通过Smads信号转导通路转导下游信号。另外, 由于I型受体相对于II型受体对BMPs有更高的亲和性, 当BMPs首先同I型受体结合, 则激活不依赖于Smads蛋白的信号转导通路, 其中包括MARK通路。

在BMPs跨膜信号转导过程中, 有一些辅助因

子参与其信号调节。1)BMPs拮抗剂: BMPs拮抗剂是影响BMPs信号通路的最重要的细胞外分子, 它可以通过同BMPs竞争性结合I型受体从而阻断BMPs信号转导, 同时BMPs也可以通过负反馈调节拮抗剂的表达^[8]; 2)膜内拮抗受体: 如BMPs和激活素膜结合抑制剂(BMP and activin membrane bound inhibitor, BAMBI), 具有类似I型受体的胞外区结构域, 但缺乏胞内的丝氨酸/苏氨酸激酶结构域, 从而同I型受体竞争性结合BMPs而抑制BMPs信号转导, 另一种拮抗受体神经氨酸酶受体TrkC则可以同BMPR-II直接结合, 抑制其与I型受体和下游信号的相互作用^[6]; 3)增强受体: 可以通过增强BMPs同I型受体结合发挥作用, 促进信号转导, 目前主要有 β 聚糖蛋白, RGMa, RGMb (DRAGON)以及RGMc^[9]; 4)内体相关FYVE结构域蛋白(endosome-associated FYVE-domain protein, endofin): 可以作为锚定蛋白介导BMPs复合物同Smad1结合。

2.2 BMPs 的胞内信号转导

2.2.1 Smad 信号转导与调控

BMPs的胞内信号转导由Smad蛋白介导, 目前发现在人类细胞内有8个成员, 按其功能可以分为3组^[10]。1)受体介导的Smads(receptor regulated Smads, RSmads), 可以同BMP I型受体-II型受体复合物作用, 转导BMPs信号, 包括Smad1/2/3/5/8, 其中Smad2/3负责TGF- β 、节点或活化素配体的信号转导, Smad1/5/8则负责BMPs的信号转导; 2)调节Smad蛋白(common mediator Smad, Co-Smad): 成员为Smad4, 可以同任何Smad分子结合, 活化其功能; 3)抑制性Smads(inhibitory Smads, I-Smads)成员为Smad6/7, 是TGF- β /BMPs信号转导过程的关键负调控分子, 在结构上不同于其他的Smad蛋白, 可以通过同R-Smad蛋白竞争性结合I型受体及Smad4而阻断R-Smad蛋白作用, 其中Smad6可以阻断TGF- β 和BMPs的转导信号, 而Smad7是TGF- β 家族的广谱抑制剂, 主要负责BMPs的信号转导^[11]。

所有的Smad蛋白都具有高度的同源性。R-Smad蛋白和Co-Smad蛋白都含有两个高度保守的Mad同源结构域: 氨基末端的MH1域(the Mad homology 1 domain)以及羧基末端的MH2域。

MH2结构域则具有较多功能, 一方面, MH2域中的SM/VS模体被I型受体激活而活化Smad蛋白; 另一方面, MH2域在所有Smad蛋白中具有高度保守性, 使Smad蛋白之间可以形成同源或异源二聚体结构, 对Smad信号转导以及I-Smad的功能

表达起重要作用。另外, MH2域还可以同构成细胞核核孔的蛋白质结合, 从而介导Smad蛋白的核膜穿梭。

除了I-Smads还有一系列蛋白可以通过同R-Smad相互作用从而调节BMPs的胞内信号转导。1) Smad结合蛋白: 可以结合Smad蛋白的MH2域, 如Ski可以同Smad1-5结合, Tob可以同Smad1/5~8结合, 从而阻断Smad信号转导, AMSH(the associated molecule with the SH3 domain of STAM)则可以通过结合Smad6蛋白而促进BMPs信号的转导^[12-14]; 2) Smad泛素化调节因子(Smad ubiquitination regulatory factors, Smurf), Smurf可以通过降解以及泛素化Smad蛋白或I型受体而调节BMPs信号转导通路。目前发现, Smurf1可以直接促进Smad1/5的降解, 并且可以通过I-Smad同I型受体结合诱导其泛素化和降解。在BMPs信号转导途径中, BMP可以通过同膜转导受体及膜内转导受体协调作用激活下游蛋白而产生不同生物学效应, 并且在其信号转导中存在多种调节途径, 调节目的基因转录及效应蛋白表达。

2.2.2 Smad 信号转导通路

当细胞呈未激活状态时, R-Smad蛋白主要分布于细胞质中, I-Smad蛋白主要在细胞核中, Smad4则均匀地分布在整个细胞。当BMP同细胞膜上的I型-II型受体复合物结合时, II型受体磷酸化I型受体的GS区域, 使I型受体发生构象变化, 活化后的I型受体活化R-Smad蛋白。R-Smad蛋白被活化后, 可以同细胞质中的Smad4形成异源复合物, 通过MH2域穿梭进入核仁中调节靶基因的表达。

2.2.3 非依赖 Smad 信号转导通路

若BMP首先结合I型受体, 则激活非依赖Smad信号转导通路。当BMP结合I型受体后, 招募BMPRII形成BMP介导信号复合物(BMP-induced signaling complexes, BISC)。细胞质中的X-连锁凋亡抑制蛋白(X-linked inhibitor of apoptosis protein, XIAP)作为脚手架蛋白质介导TAK1蛋白启动子TAB1/2/3同BISC的结合, 从而激活TAK1蛋白, 启动MAPK通路^[15]。同时, TAK1还可以激活JNKs, NF- κ B, NLK, 发挥多种生物学效应^[16]。另外, 还有其他蛋白可以调节BMP的胞内信号转导途径, 如NEDD4-2、UCH37^[17-18]等。

2.3 核内信号的调节

一旦BMP-R-Smad复合物进入细胞核内, 可直接或通过转录因子介导目的基因的激活或抑制。Smad1可以通过GC-丰富的序列GCCGNC或GRCGNC与DNA直接结合, 激活靶基因, 如

Smad6, Id-1^[19-20]。在BMP核心信号转导过程中, 一些转录因子被R-Smad蛋白招募进入细胞核, 可使Smad1同靶基因的结合更具有亲和力, 同时也更具有特异性, 如Schnurri^[21], Pebp2^[22]等。另一方面, 细胞核中还有一部分抑制转录因子, 如Ski^[23], Tob^[24]等, 其可以通过稳定R-Smad-DNA复合物、干扰R-Smads与核促进因子的结合, 以及吸引阻滞剂及组蛋白水解酶抑制R-Smad同靶向DNA的结合, 从而阻断BMP的核内信号转导。图1示BMPs信号转导通路。

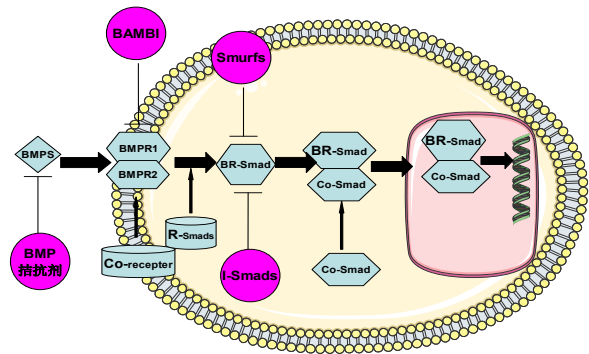


图1 BMPs信号转导通路。

Figure 1 Overview of BMP signalling.

3 BMPs 在肿瘤中的作用

BMP在多种肿瘤组织中表达(如前列腺癌、乳腺癌、胃癌、大肠癌等^[25-27]), 并通过多种方式介导肿瘤的发生发展。但是有关其具体功能目前尚存在争议, 主要由信号通路及相关受体的多样性导致。

3.1 BMPs 对肿瘤细胞增殖的影响

BMP2/4已被证实可以抑制肿瘤细胞的增殖。Brubaker等^[28]在前列腺肿瘤细胞中发现, 采用BMP2/4处理的肿瘤细胞增殖能力较对照组明显降低($P < 0.05$), 其作用机制主要是通过Smad1信号通路上调肿瘤抑制基因细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂p21的表达, 并引起下游Rb蛋白失活, 从而抑制增殖。之后, Ghosh-Choudhury等^[29]在乳腺癌中也证明了这一点。但是, 目前有关BMP2/4对肿瘤细胞的抑制作用主要表现在激素敏感型肿瘤细胞中(如LNCaP, MDA-MB-231), 对非敏感型细胞则作用不明显, 这可能是由于性激素在BMP2/4信号转导中起开关作用有关。另一方面, Langenfeld等^[30]在小鼠体内实验证实, BMP2蛋白含量与肺癌组织中肿瘤细胞的增殖成正比, 其机制可能为Smad1/5通

路上调Id-1和pERK-1/2的表达;而在无血清培养基中,BMP2则发挥相反作用。这说明在血清中可能存在某种物质可以使BMP2蛋白对肿瘤的增殖发挥双重作用。

BMPs还可以通过非Smad依赖途径调节肿瘤细胞增殖。Chiu^[31]等通过对肝癌细胞的研究发现,BMP4可以通过促进肝癌细胞中细胞周期素B1和CDK1的过度表达促进肿瘤的增殖。在敲除癌细胞株中的Smad4后,BMP4对肿瘤细胞增殖的促进作用没有受到影响;而应用MEK/ERK信号阻断剂后,肝癌细胞中的B1及CDK1则明显下调。这说明,BMP4可以通过激活MEK/ERK信号转导通路来促进肿瘤细胞的增殖。

综上所述,BMPs对肿瘤细胞的增殖具有双向作用,即可以通过Smad信号转导途径抑制肿瘤细胞的增殖,而在非Smad信号转导途径中,BMPs则具有一定的促进作用。

3.2 BMPs 与肿瘤细胞凋亡

BMPs可以通过Smad途径控制凋亡基因的转录。在前列腺癌中,BMP9通过Smad途径诱导肿瘤细胞凋亡发生。Korchynskyi等^[32]研究发现:高表达BMPRI1的细胞中DRP-1(细胞凋亡介导剂)和ZIP蛋白激酶的表达较低表达的细胞高,这说明,BMPs可能通过BMPRI1介导细胞凋亡的发生。另一方面,BMPs还可以通过非Smad途径介导细胞凋亡。如在髓母细胞瘤细胞中,BMP2可以通过P38-MAPK途径介导细胞凋亡。BMP10,GDF-15也被证实了在肿瘤细胞的凋亡中发挥重要作用。

但是BMPs介导的凋亡反应主要取决于细胞类型以及细胞所处的内环境。如BMP4能抑制IL-6依赖骨髓瘤细胞(OH-2和IH-1)的DNA合成,并诱导细胞凋亡,但对IL-6不敏感细胞无效。BMP7则可以介导前列腺癌细胞(LNCaP和C4-2B)生存素生成并恢复c-jun氨基末端激酶(JNK)的活性,而两者都有助于细胞的抗凋亡作用^[33]。同时,细胞本身的活性也可以改变BMPs所介导的凋亡作用,Steinert等^[34]通过体外实验发现:在营养正常的乳腺癌细胞中,BMP2可以通过转录细胞凋亡相关基因(如PKR,eIF2 α)促进凋亡的发生;而在营养不良的乳腺癌细胞中,BMP2可以通过MAPK信号转导途径生成ID-1并抑制Caspase-3的激活而增强乳腺癌细胞的生存力。

3.3 BMPs 与肿瘤血管生成及骨转移

BMPs已被证实对胚胎发育过程中血管的生成具有重要作用,但其在肿瘤中的具体作用机制目前

还尚不明确。正常组织中BMP2/4可通过促进人微血管内皮细胞的迁移和管状结构形成、趋化循环内皮细胞前体细胞等机制,促进胚胎血管生成;BMP6/7/9/10也有相似作用^[35]。在肺癌组织中,BMP2表达增加的同时伴有VEGF表达上升,并同肿瘤血管生成及肿瘤体积呈正相关,这表明BMP2可能通过VEGF促进肿瘤血管的生成^[36-37]。Raida等^[38]认为其可能同BMP2激活ERK1/2有关,ERK1/2被认为是刺激VEGF生成的关键因子,但是其具体机制有待进一步研究。

BMPs在肿瘤的骨转移过程中也发挥重要作用。由肿瘤细胞所分泌的BMPs可以增强肿瘤细胞的侵袭性,同时作用于骨细胞发生骨基质异常,而由异常骨基质所释放的BMPs则可以诱导其他生长因子的表达,促进肿瘤生长,协调肿瘤细胞与其所处骨基质环境之间的关系,引发肿瘤与周围骨基质之间作用的恶性循环。

最近研究表明,BMP4可以增加前列腺肿瘤细胞对骨髓内皮细胞的黏附性,从而促进前列腺肿瘤的骨转移。BMP2则可以诱导转移前列腺肿瘤周围组织中骨桥蛋白、骨钙素和胶原IA1表达的增加,为肿瘤细胞构建适合生长的微环境。在乳腺癌中,也有类似现象发生。Mastro等^[39]证实,BMP2可以通过诱导肿瘤细胞与生长因子、细胞因子及其受体和骨基质之间相互作用引导肿瘤骨转移的发生。同时发现BMPs参与膀胱癌、恶性黑色素瘤、胃癌肿瘤细胞骨转移的过程。

然而,BMP6在肿瘤的骨转移过程中则显示出双重现象:在前列腺癌中,BMP6被证实参与肿瘤的骨转移过程。但是在乳腺癌中,Yang等^[40]研究表明,BMP6可以通过诱导上皮细胞钙黏蛋白(E-cadherin)表达抑制 δ EF1基因,从而抑制乳腺癌的骨转移。同时,BMP6还可以通过抑制microRNA-21而抑制乳腺癌的骨转移过程。

3.4 BMPs 介导铁调素引发肿瘤相关性贫血

肿瘤相关性贫血(cancer related anemia, CRA)是恶性肿瘤常见并发症。CRA的产生是由多种原因所引起的,主要包类两类因素:肿瘤方面的因素(如失血、溶血、骨髓受侵)或针对肿瘤治疗方面的因素(如:化疗的骨髓抑制作用、肿瘤放射治疗等)。在CRA的早期阶段,通常表现为正常细胞性贫血,其红细胞呈正常大小。随着肿瘤的发展和抗肿瘤治疗的毒性逐渐增加,到了终末期往往表现为小细胞性贫血。

铁调素(hepcidin)是机体中调节铁代谢稳态的重要物质,由25个氨基酸所组成。研究发现其

可通过3种途径抑制血清铁的增加: 1) 十二指肠部铁的吸收; 2) 脾巨噬细胞铁的释放; 3) 肝细胞和Kupffer细胞的铁释放。

细胞质中的铁只能通过膜铁转运蛋白(ferroportin)形式转运出细胞。Hepcidin可以结合并启动ferroportin的降解。Ferroportin在十二指肠的上皮细胞、巨噬细胞和肝细胞的细胞表面上的表达。当hepcidin分泌增加时, 位于十二指肠细胞基底膜外侧的ferroportin活性减低从而降低膳食中铁的吸收。巨噬细胞以及肝细胞中的Ferroportin也使细胞内铁储存, 两者共同作用下使血清内铁降低, 引起机体贫血^[41]。

Rivera等^[42]向小鼠体内注射hepcidin后发现, 虽然hepcidin在小鼠体内约几小时就消失, 但是小鼠的血清铁降低却持续了48 h以上。这表示hepcidin间接地导致了血清铁的下降。随后, Nemeth等^[43]通过实验证实: 当hepcidin同ferroportin结合后形成复合体, 随后通过细胞内吞作用进入细胞, 被溶酶体溶解, 从而减少了细胞膜表面的ferroportin, 使细胞内铁运出减少。在这个过程中, hepcidin所介导的长期血清铁的降低恰恰反映了细胞重新生成ferroportin, 并转运至细胞膜的时间。

Hepcidin同ferroportin结合依赖于ferroportin膜外氨基酸环中的第326位半胱氨酸。Fernandes等^[44]对326位突变的ferroportin细胞研究发现: 突变的ferroportin可参与细胞的正常铁转运, hepcidin无法与之结合, 从而使铁转运继续进行下去。C326S突变的家庭成员发生严重的铁过载, 表明hepcidin以抗ferroportin的功能为主。

最近研究表明: BMPs通过多种因子协同介导hepcidin的表达, 从而在hepcidin转录调节过程中发挥关键作用。Babitt等^[45]分别通过外源性BMP2及BMP抑制剂Noggin刺激HepG2及Hep3B细胞后发现: BMP2组中HepG2以及Hep3B的铁调素mRNA表达分别为Noggin组的12倍及260倍。这表明BMP2可以调节肝细胞中hepcidin的表达。除BMP2外, BMP4~6/7/9都可促进hepcidin的表达, 并且BMP6在其中起关键作用^[46]。

另一方面, BMPs对hepcidin表达的调控需要多种因子协同作用, 其中BMPs的膜增强受体铁调素调节蛋白(hemojuvelin, HJV)对hepcidin的表达起增强作用。除了HJV外, 目前发现还有其他因子介导BMPs对铁调素的表达, 如Neogenin以及Matriptase-2^[47-49]。

Hepcidin同CRA密切相关。目前发现多种肿瘤患者血清中hepcidin水平升高。肿瘤患者血清

中hepcidin增加通过降低膳食铁吸收及回收铁释放诱导血清铁下降。BMPs与膜受体相互作用促进hepcidin的表达, 在铁代谢调控中发挥重要作用。因此针对BMP信号通路的治疗策略, 可能在治疗铁代谢疾病如CRA中发挥重要作用。

BMPs及其受体广泛参与人体中多种肿瘤的发生及发展过程。但是, 目前研究发现BMPs在肿瘤生物学中起到双刃剑的作用, 其对于肿瘤抑制或促进的作用取决于组织类型以及微环境中BMPs的量, 如BMP6对于乳腺癌的双重作用。这种现象表明在肿瘤形态发生过程中, 应该存在某种类型的细胞体内平衡机制调节BMPs所介导的诱导或抑制作用。同时, BMPs家族中不同成员对于肿瘤增殖、凋亡、转移以及相关生物学过程的具体功能目前尚不完全清楚, 仍需要进一步探究, 特别是BMPs介导铁调素引发肿瘤铁代谢异常的相关研究是必要的, 可为未来治疗提供新的靶标。

参考文献

1. Urist M. Bone: formation by autoinduction[J]. *Science*, 1965, 150(3698): 893-899.
2. Mazerbourg S, Hsueh AJ. Genomic analyses facilitate identification of receptors and signaling pathways for growth differentiation factor 9 and related orphan bone morphogenetic protein/growth differentiation factor ligands[J]. *Hum Reprod Update*, 2006, 12(4): 373-383.
3. Kawabata M, Imamura T, Miyazono K. Signal transduction by bone morphogenetic proteins[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 1998, 9(1): 49-61.
4. Ye L, Mason MD, Jiang WG. Bone morphogenetic protein and bone metastasis, implication and therapeutic potential[J]. *Front Biosci*, 2011, 16: 865-897.
5. Nohe A, Hassel S, Ehrlich M, et al. The mode of bone morphogenetic protein (BMP) receptor oligomerization determines different BMP-2 signaling pathways [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(7): 5330-5338.
6. Nohe A, Keating E, Knaus P, et al. Petersen. Signal transduction of bone morphogenetic protein receptors[J]. *Cell Signal*, 2004, 16(3): 291-299.
7. Ye L, Lewis-Russell JM, Kynaston H, et al. Endogenous bone morphogenetic protein-7 controls the motility of prostate cancer cells through regulation of bone morphogenetic protein antagonists [J]. *J Urol*, 2007, 178(3 Pt 1): 1086-1091.
8. Jin W, Yun C, Kim HS, et al. TrkC binds to the bone morphogenetic protein type II receptor to suppress bone morphogenetic protein signaling[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(20): 9869-9877.
9. Babitt JL, Huang FW, Wrighting DM, et al. Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates hepcidin expression[J]. *Nat Genet*, 2006, 38(5): 531-539.

10. Shi Y, Massagué J. Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus[J]. *Cell*, 2003, 113(6): 685-700.
11. Itoh F, Asao H, Sugamura K, et al. Promoting bone morphogenetic protein signaling through negative regulation of inhibitory Smads[J]. *EMBO J*, 2001, 20(15): 4132-4142.
12. Durand SH, Romeas A, Couble ML, et al. Expression of the TGF-beta/BMP inhibitor EVI1 in human dental pulp cells[J]. *Arch Oral Biol*, 2007, 52(8): 712-719.
13. Spagnoli FM, Brivanlou AH. The Gata5 target, TGIF2, defines the pancreatic region by modulating BMP signals within the endoderm[J]. *Development*, 2008, 135(3): 451-461.
14. Takeda M, Mizuide M, Oka M, et al. Interaction with Smad4 is indispensable for suppression of BMP signaling by c-Ski[J]. *Mol Biol Cell*, 2004, 15(3): 963-972.
15. Rochira JA, Matluk NN, Adams TL, et al. A small peptide modeled after the NRAGE repeat domain inhibits XIAP-TAK1 signaling for NF-kappaB activation and apoptosis in P19 cells[J]. *PLoS One*, 2011, 6(7): e20659.
16. Lee SW, Han SI, Kim HH, et al. TAK1-dependent activation of AP-1 and c-Jun N-terminal kinase by receptor activator of NF-kappaB[J]. *J Biochem Mol Biol*, 2002, 35(4): 371-376.
17. Kuratomi G, Komuro A, Goto K, et al. NEDD4-2 (neural precursor cell expressed, developmentally down-regulated 4-2) negatively regulates TGF-beta (transforming growth factor-beta) signaling by inducing ubiquitin-mediated degradation of Smad2 and TGF-beta type I receptor[J]. *Biochem J*, 2005, 386(Pt 3): 461-470.
18. Wicks SJ, Haros K, Maillard M, et al. The deubiquitinating enzyme UCH37 interacts with Smads and regulates TGF-beta signaling[J]. *Oncogene*, 2005, 24(54): 8080-8084.
19. Darby S, Cross SS, Brown NJ, et al. BMP-6 over-expression in prostate cancer is associated with increased Id-1 protein and a more invasive phenotype[J]. *J Pathol*, 2008, 214(3): 394-404.
20. Shin M, Ohte S, Fukuda T, et al. Identification of a novel bone morphogenetic protein (BMP)-inducible transcript, BMP-inducible transcript-1, by utilizing the conserved BMP-responsive elements in the Id genes[J]. *J Bone Miner Metab*, 2013, 31(1): 34-43.
21. Javier AL, Doan LT, Luong M, et al. Bmp indicator mice reveal dynamic regulation of transcriptional response[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e42566.
22. Bae SC, Lee KS, Zhang YW, et al. Intimate relationship between TGF-beta/BMP signaling and runt domain transcription factor, PEBP2/CBF[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2001, 83-A Suppl 1(Pt 1): S48-S55.
23. Ehnert S, Zhao J, Pscherer S, et al. Transforming growth factor beta1 inhibits bone morphogenetic protein (BMP)-2 and BMP-7 signaling via upregulation of Ski-related novel protein N (SnoN): possible mechanism for the failure of BMP therapy[J]. *BMC Med*, 2012, 10: 101.
24. Takahashi A, Morita M, Yokoyama K, et al. Tob2 inhibits peroxisome proliferator-activated receptor gamma2 expression by sequestering Smads and C/EBPalpha during adipocyte differentiation[J]. *Mol Cell Biol*, 2012, 32(24): 5067-5077.
25. Farrall AL, Riemer P, Leushacke M, et al. Wnt and BMP signals control intestinal adenoma cell fates[J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(10): 2242-2252.
26. Chen A, Wang D, Liu X, et al. Inhibitory effect of BMP-2 on the proliferation of breast cancer cells[J]. *Mol Med Report*, 2012, 6(3): 615-620.
27. Aoki M, Ishigami S, Uenosono Y, et al. Expression of BMP-7 in human gastric cancer and its clinical significance[J]. *Br J Cancer*, 2011, 104(4): 714-718.
28. Brubaker KD, Corey E, Brown LG, et al. Bone morphogenetic protein signaling in prostate cancer cell lines[J]. *J Cell Biochem*, 2004, 91(1): 151-160.
29. Ghosh-Choudhury N, Ghosh-Choudhury G, Celeste A, et al. Bone morphogenetic protein-2 induces cyclin kinase inhibitor p21 and hypophosphorylation of retinoblastoma protein in estradiol-treated MCF-7 human breast cancer cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2000, 1497(2): 186-196.
30. Langenfeld EM, Kong Y, Langenfeld J. Bone morphogenetic protein 2 stimulation of tumor growth involves the activation of Smad-1/5[J]. *Oncogene*, 2006, 25(5): 685-692.
31. Chiu CY, Kuo KK, Kuo TL, et al. The activation of MEK/ERK signaling pathway by bone morphogenetic protein 4 to increase hepatocellular carcinoma cell proliferation and migration[J]. *Mol Cancer Res*, 2012, 10(3): 415-427.
32. Korchynskiy O, Decherer KJ, Sijbers AM, et al. Gene array analysis of bone morphogenetic protein type I receptor-induced osteoblast differentiation[J]. *J Bone Miner Res*, 2003, 18(7): 1177-1185.
33. Hjertner O, Hjorth-Hansen H, Børset M, et al. Bone morphogenetic protein-4 inhibits proliferation and induces apoptosis of multiple myeloma cells[J]. *Blood*, 2001, 97(2): 516-522.
34. Steinert S, Kroll TC, Taubert I, et al. Differential expression of cancer-related genes by single and permanent exposure to bone morphogenetic protein 2[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2008, 134(11): 1237-1245.
35. David L, Feige JJ, Bailly S. Emerging role of bone morphogenetic proteins in angiogenesis[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2009, 20(3): 203-212.
36. Bieniasz M, Oszejka K, Eusebio M, et al. The positive correlation between gene expression of the two angiogenic factors: VEGF and BMP-2 in lung cancer patients[J]. *Lung Cancer*, 2009, 66(3): 319-326.
37. Cai J, Pardali E, Sanchez-Duffhues G, et al. BMP signaling in vascular diseases [J]. *FEBS Lett*, 2012, 586(14): 1993-2002.
38. Raida M, Heymann AC, Gunter C, et al. Role of bone morphogenetic protein 2 in the crosstalk between endothelial progenitor cells and mesenchymal stem cells[J]. *Int J Mol Med*, 2006, 18(4): 735-739.
39. Mastro AM, Gay CV, Welch DR. The skeleton as a unique environment

- for breast cancer cells [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2003, 20(3): 275-284.
40. Yang S, Zhong C, Frenkel B, et al. Diverse biological effect and Smad signaling of bone morphogenetic protein 7 in prostate tumor cells[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(13): 5769-5777.
41. Kasvosve I. Effect of ferroportin polymorphism on iron homeostasis and infection[J]. *Clin Chim Acta*, 2013, 416: 20-25.
42. Rivera S, Nemeth E, Gabayan V, et al. Synthetic hepcidin causes rapid dose-dependent hypoferrremia and is concentrated in ferroportin-containing organs[J]. *Blood*, 2005, 106(6): 2196-2199.
43. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization[J]. *Science*, 2004, 306(5704): 2090-2093.
44. Fernandes A, Preza GC, Phung Y, et al. The molecular basis of hepcidin-resistant hereditary hemochromatosis[J]. *Blood*, 2009, 114(2): 437-443.
45. Babitt JL, Huang FW, Wrighting DM, et al. Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates hepcidin expression[J]. *Nat Genet*, 2006, 38(5): 531-539.
46. Xia Y, Babitt JL, Sidis Y, et al. Hemojuvelin regulates hepcidin expression via a selective subset of BMP ligands and receptors independently of neogenin[J]. *Blood*, 2008, 111(10): 5195-5204.
47. Lee DH, Zhou LJ, Zhou Z, et al. Neogenin inhibits HJV secretion and regulates BMP-induced hepcidin expression and iron homeostasis[J]. *Blood*, 2010, 115(15): 3136-3145.
48. Guillem F, Kannengiesser C, Oudin C, et al. Inactive matriptase-2 mutants found in IRIDA patients still repress hepcidin in a transfection assay despite having lost their serine protease activity[J]. *Hum Mutat*, 2012, 33(9): 1388-1396.
49. Chong PA, Lin H, Wrana JL, et al. Coupling of tandem Smad ubiquitination regulatory factor (Smurf) WW domains modulates target specificity[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(43): 18404-18409.

(本文编辑 郭征)

本文引用: 熊伟, 王理, 喻风雷. 骨形态发生蛋白与肿瘤 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2013, 38(9): 959-965. DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2013.09.016

Cite this article as: XIONG Wei, WANG Li, YU Fenglei. BMPs and cancer[J]. *Journal of Central South University. Medical Science*, 2013, 38(9): 959-965. DOI:10.3969/j.issn.1672-7347.2013.09.016