

TGF-β 1 与 EMT 在妇科肿瘤中的联系

张燕 张乐 李红霞*通讯作者

(陕西省延安市延安大学 陕西 延安 716000)

TGF-β 1 在肿瘤发生发展过程中扮演了双重角色,在肿瘤的早期阶段,它是有效的肿瘤抑制因子;在肿瘤的晚期阶段,它则发挥了促进肿瘤转移的作用。上皮间质转化(EMT)是肿瘤侵袭和转移的关键过程,TGF-β 1 作用于肿瘤细胞时可显著激活其上皮间质转化过程并导致肿瘤侵袭和迁移的发生。本篇就 TGF-β 1 与上皮间质转化(EMT)在妇科肿瘤中的相关作用进行讨论。

关键词: TGF-β 1、上皮间质转化(EMT)、卵巢癌、子宫内膜癌、宫颈癌、绒癌

转化生长因子是一种多功能细胞因子,参与广泛的细胞功能,包括增殖、分化和凋亡。它可以在许多类型的细胞中发挥作用,尤其是上皮细胞。TGF-β 1 在正常上皮细胞和早期肿瘤中具有生长抑制作用,但在恶性进展过程中其功能转变为肿瘤促进因子^[1]。

上皮-间充质转化(EMT)是一种将极化的上皮细胞转变为间充质细胞的表型转化。在 EMT 过程中,上皮细胞失去细胞间粘附和顶基极性,细胞骨架蛋白重组,获得间充质细胞的特性,如运动性增强、侵袭性增强、纤维生成等。EMT 被称为胚胎发生、器官发育和癌症进展的特征^[2]众所周知,转化生长因子-β 是诱导 EMT 的有效生长因子,其中 TGF-β 1 是诱使上皮间质转化的关键因素,并通过多个信号传导途径参与 EMT。TGF-β 1 和上皮间质转化(EMT)在肿瘤的侵袭和迁移中有着千丝万缕的联系。

妇科癌症是严重损害女性生殖系统的一系列肿瘤;疾病包括卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌、绒癌。因其在各年龄段女性中的高发而成为严重的全球公共卫生挑战。^[3]其治疗的最大难点就在于侵袭和转移,导致牵连各种脏器,从而使疾病恶化,失去治疗机会。明确 TGF-β 1 与 EMT 之间的联系,有助于为妇科肿瘤找到新的治疗靶点。

1. 卵巢癌

卵巢癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,具有起病隐匿的特点,在疾病早期没有特异性的临床症状。此外,目前对卵巢癌敏感有效的临床筛查方法有限,约 70% 的患者在诊断时已处于晚期。所以寻找一个治疗靶点迫在眉睫。^[4]

Krü ppe1 样因子 8(KLF8)是一种在各种癌症类型中异常表达的转录因子,可促进致癌转化。它通过(TGF-β 1)/Smad2/KLF8 轴调节上皮间质转化(EMT)并有助于 OC 进展。骨膜素(POSTN)在各种肿瘤中过表达与肿瘤的发生和发展相关,它在高级别浆液性卵巢癌(HGSC)的成纤维细胞中高度富集,TGF-β 1 通过调节成纤维细胞活化,使得 POSTN 过表达;POSTN 过表达后通过激活 PI3K/Akt 通路和诱导上皮间质转化(EMT)促进卵巢癌细胞的迁移和侵袭。ST3GAL1 是一种唾液酰基转移酶,能够催化唾液酸从单磷酸胞苷唾液酸转移到含半乳糖的底物,与癌症进展和化疗耐药相关。其在 TGF-β 1 的调节下在卵巢癌组织和卵巢癌细胞系中表达上调。从而诱导卵巢癌 EMT。组蛋白赖氨酸脱甲基酶(KDMs)家族的成员 KDM6B,也称为 JMJD3,是与多种癌症密切相关。KDM6B 过表达后可以促进上皮性卵巢癌细胞的增殖、上皮间质转化(EMT)、体外迁移和侵袭,还可以通过调节转化生长因子-β 1 的表达来诱导卵巢癌细胞增殖、迁移、转移和 EMT。角蛋白 7(KRT7)是角蛋白基因家族的成员,其在各类癌症中异常表达并促进肿瘤的恶性进展。KRT7 通过 TGF-β /Smad2/3 通路调节卵巢癌中的 EMT,并通过整合素-β 1-粘着斑激酶信号传导调节细胞-基质粘附。这些结果均可以成为卵巢癌患者预后预测的潜在分子标志物。

2. 宫颈癌

宫颈癌(CC)是全世界女性中最常见和最致命的癌症之一。持续性、复发性或转移性宫颈癌患者的治疗选择有限,<20% 的女性生活>5 年。为了改进当前的 CC 抗转移策略,重要的是提高我们对上皮间质转化(EMT)所涉及的机制的理解。^[5]TGF-β 1 是影响

宫颈癌发病和进展的关键细胞因子。SEMA4C 基因在宫颈癌组织中高表达,下调 SEMA4C 可通过抑制 TGF-β 1 诱导的宫颈癌细胞 p38 MAPK 活化来抑制 EMT 和宫颈癌细胞的侵袭转移。多种中成药与宫颈癌的上皮间质转化也有一定的关联,通过免疫细胞化学和蛋白质印迹分析表明,黄芪甲苷通过影响癌细胞中 TGF-β 1 和 E-钙粘蛋白的表达来抑制 EMT,从而宫颈癌细胞向体外侵袭和迁移。橙皮素是柑橘类水果中含量丰富的类黄酮,被证实具有化学预防癌症的作用。在宫颈癌中,橙皮素可以通过抑制 TGF-β 1/Smads 通路的异常激活来抑制 EMT 介导的宫颈癌细胞侵袭和迁移。还有更多研究证明了各种蛋白与宫颈癌的作用,如胶原蛋白 Xα 1 属于胶原蛋白家族,是间质基质的主要成分。其在各种癌症中失调,并参与肿瘤发生。胶原蛋白 Xα 1 的下调通过 TGF-β /Smad 信号通路的失活抑制了 CC 的细胞增殖、转移和上皮间质转化;C-藻蓝蛋白(C-PC)是从螺旋藻中分离纯化的天然海产品,已被研究具有抗癌作用。其通过逆转 TGF-β 1 诱导的宫颈癌细胞上皮-间质转化,下调 TGF-β /smad 信号通路诱导的肿瘤细胞周期 G0/G1 期阻滞。这些均为宫颈癌的治疗和预后提供新思路。

3. 子宫内膜癌

子宫内膜癌是一种常见的妇科癌症,预后较差,多归因于肿瘤转移。上皮间质转化(EMT)可通过 TGF-β 信号通路介导,促进癌细胞侵袭和迁移的能力。异甘草素(ISL)是一种从甘草中提取的类黄酮,据报道具有抗肿瘤活性。它通过靶向 TGF-β /Smad 信号通路逆转 EMT,并具有潜在的转移性子官内膜癌治疗方法^[6]。来源于 Spirulina platensis 螺旋藻藻蓝蛋白提取物(SPE)及其纯化产物别藻蓝蛋白(APC)和 C-藻蓝蛋白(C-PC)可被视为具有抑制肿瘤生长和转移能力的营养化合物。证明了 SPE 及其有效成分 APC 和 C-PC 通过靶向 TGF β /SMADs 信号通路逆转了 EMT 相关标志物 S 的表达来抑制 HEC-1A-LUC 细胞的转移。SOE 是一种传统的中草药,具有多种药用价值,包括对各种癌症的细胞毒性。通过探讨了东方链球菌乙醇提取物 SOE 在子宫内膜癌细胞中可以剂量依赖性地抑制 TGF-β 1 诱导的细胞伤口愈合、细胞迁移和细胞侵袭。SOE 还逆转了 TGF β 1 诱导的上皮间质转化,包括细胞-细胞连接和片状伪足样结构的丧失。Chang CC 等^[7]干源性外泌体(Exo)在组织损伤中起重要作用。骨髓间充质干细胞(BMSC)衍生的 ExoBMSC 来源的 Exo 参与损伤子宫内壁的修复,与 BMSC 的作用相似,可逆转 TGF-β 1 诱导的 EMT。最终证明了 BMSC 衍生的 Exo 可能通过 TGF-β 1/Smad 信号通路促进子宫内壁修复。这些研究发现均为转移性子官内膜癌提供了一种有效的治疗策略。

绒癌

绒毛膜癌是一种高度恶性的滋养细胞肿瘤,其特点是滋养细胞异常增生,缺乏绒毛膜绒毛,伴有出血、坏死和高转移潜能,还是一种高度恶性的上皮细胞肿瘤,其增殖、迁移和侵袭不受控制,远处转移至血管、肺、肝或大脑。^[8]哺乳动物 Ste20 样激酶 4(MST4),也称为丝氨酸/苏氨酸激酶 26(STK26),可促进多种癌症的发展,并被发现在胎盘中高度表达,在绒毛膜癌患者的转移灶中低表达。TGF-β 1 是 MST4 敲低后的关键因素,敲低 MST4 激活上皮间质转化(EMT)过程,显著增加绒癌细胞系(JAR 和 JEG-3)的侵袭和

迁移能力。相反, MST4 过表达的绒毛膜癌细胞系中, EMT 过程受到抑制。总之, MST4 通过介导 TGF- β 1 表达影响绒癌 EMT。miRNA 的细胞外囊泡 (EV) 已成为抑制肿瘤进展和转移的新型且有前景的治疗工具。通过研究发现在绒癌中 miR-127-3p 的表达下调, 而 ITGA6 (为 miR-127-3p 的靶基因) 的表达上调。EV-miR-127-3p 可以抑制绒癌细胞的增殖、侵袭、迁移, 促进 CC 细胞的凋亡。并且观察到 EV-miR-127-3p 通过靶向 ITGA6, 使其表达下调, 从而抑制了 TGF- β 1/Smad 通路并逆转了 绒癌 EMT 促进作用。

展望

越来越多的证据表明, 上皮-间充质转化(EMT)在人类恶性肿瘤的起始和进展中发挥着至关重要的作用。现已被认为是肿瘤进展的一个关键过程。由此可见, EMT 是一种很有前景的抗癌策略。更有研究发现, 多种细胞外信号可以启动 EMT 程序, 其中 (TGF β) 家族细胞因子是 EMT 的主要和最好的特征诱导剂。妇科癌症因其在各年龄段女性中的高发而成为严重的全球公共卫生挑战。所以进一步了解 TGF- β 1 与上皮-间充质转化(EMT)的相关研究有可能为妇科肿瘤的治疗方法提供了新的手段, 极大地提高了妇科肿瘤的诊断和治疗前景。

参考文献:

[1]Her NG, Jeong SI, Cho K, Ha TK, Han J, Ko KP, Park SK, Lee JH, Lee MG, Ryu BK, Chi SG. PPAR δ promotes oncogenic redirection of TGF- β 1 signaling through the activation of the ABCA1-Cav1 pathway. *Cell Cycle*. 2013 May 15;12(10):1521-35.

[2]Park IH, Kang JH, Shin JM, Lee HM. Trichostatin A Inhibits Epithelial Mesenchymal Transition Induced by TGF- β 1 in Airway Epithelium. *PLoS One*. 2016 Aug 29;11(8):e0162058.

[3]Huang W, Kong F, Li R, Chen X, Wang K. Emerging Roles of m⁶A RNA Methylation Regulators in Gynecological Cancer. *Front Oncol*. 2022 Jan 28;12:827956.

[4]Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*(2019) 69(1):7 - 34.

[5]Feng S, Liu W, Bai X, Pan W, Jia Z, Zhang S, Zhu Y, Tan W. LncRNA-CTS promotes metastasis and epithelial-to-mesenchymal transition through regulating miR-505/ZEB2 axis in cervical cancer. *Cancer Lett*. 2019 Nov 28;465:105-117.

[6]Chen HY, Chiang YF, Huang JS, Hsia SM. Isoliquiritigenin Reverses Epithelial-Mesenchymal Transition Through Modulation of the TGF- β /Smad Signaling Pathway in Endometrial Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 11;13(6):1236.

[7]Chang CC, Ling XH, Hsu HF, Wu JM, Wang CP, Yang JF, Fang LW, Houng JY. Siegesbeckia orientalis Extract Inhibits TGF β 1-Induced Migration and Invasion of Endometrial Cancer Cells. *Molecules*. 2016 Aug 5;21(8):1021.

[8]Zhang J, Chen Z, Wang B, Chen J, Xiao T, Zhang JV, Chen S, Fan X. Reduction of p1-CSA through ChSy-2 knockout inhibits tumorigenesis and metastasis of choriocarcinoma in JEG3 cells. *Int J Med Sci*. 2021 Jan 1;18(1):207-215