

DOI: 10.13376/j.cbls/2022019

文章编号: 1004-0374(2022)02-0162-09

TGF β 通路对肿瘤器官特异性转移的影响及相关机制

安俊华, 耿文文, 高海东*

(山东大学齐鲁医院(青岛)普外科, 青岛 266000)

摘要: 转移是肿瘤发展的最后阶段, 严重降低患者的生存质量, 与癌症死亡率高度相关。转移源于播散的癌细胞在远处器官部位定植, 引发新的肿瘤。很多肿瘤的转移具有器官倾向性, 但肿瘤器官特异性转移机制尚不清楚。转化生长因子 β (TGF β) 信号通路是典型的膜核信号传递过程, 涉及受体介导的 Smad 转录因子的激活, 激活的 Smad 蛋白与基因组中的多个靶序列结合, 参与调节细胞增殖、分化、运动、黏附和程序性细胞死亡等多种过程, 影响肿瘤的发生和发展。TGF β 信号通路还可以通过调控肿瘤微环境和免疫细胞功能影响癌症特异性器官转移。该文总结了 TGF β 通路在肿瘤特异性器官转移中的功能和作用机制。

关键词: 转化生长因子 β ; 肿瘤; 转移; 器官特异性

中图分类号: R730.23 **文献标志码:** A

Effect and related mechanism of TGF β on organ-specific tumor metastasis

AN Jun-Hua, GENG Wen-Wen, GAO Hai-Dong*

(Department of General Surgery, Shandong University Qilu Hospital, Qingdao 266000, China)

Abstract: Metastasis is the final stage of malignant tumor, which severely reduces the patient's life quality and is highly correlated with cancer mortality. Tumor metastasis originates from the colonization of disseminated cancer cells, triggering new tumors in distant organs. Many tumors have organ-specific metastasis, but the related mechanism is still unclear. The TGF β signaling pathway is a typical nuclear signal transduction process involving receptor-mediated activation of Smad transcription factors. The activated Smad proteins bind to multiple target sites in the genome and participate in regulating cell proliferation, differentiation, movement, adhesion, programmed cell death and other processes, which finally affects tumor initiation and progression. TGF β pathway can also affect organ-specific metastasis by regulating tumor microenvironment and inhibiting immune cell function. In this review, we mainly summarize the function and mechanism of TGF β in organ-specific metastasis.

Key words: transforming growth factor β ; tumor; metastasis; organ-specific

转化生长因子 β (transforming growth factor beta, TGF β) 属于进化上保守的多肽生长因子, 是 TGF 超家族成员。TGF 超家族代表了一系列不同的生长因子, 包括激活素、抑制素、生长和分化因子 (growth and differentiation factors, GDFs) 和骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP)。TGF β 超家族包含根据序列相似性和它们激活的特定信号通路定义的两个亚家族: 激活素/结蛋白亚家族和 BMP/GDF/ 抗苗勒管激素 (anti-Mullerian hormone, AMH; 也称为 MIS) 亚家族^[1], 它们在多种细胞学过程, 包括免疫抑制、生长抑制、细胞迁移、侵袭和细胞

外基质重塑中起着至关重要的作用。TGF β 超家族的大多数成员以变体的形式存在, TGF β 具有 3 种形式的异构体: TGF β 1、TGF β 2 和 TGF β 3。TGF β 1 是最常见的亚型, 存在于软骨、骨、皮肤和软骨内组织中, 其在组织的生长和分化中有重要的作用; TGF β 2 在神经元和星形胶质细胞中表达, 在细胞增殖中起关键作用; TGF β 3 在腭和肺组织中表达, 参

收稿日期: 2021-07-29; 修回日期: 2021-09-05

基金项目: 国家自然科学基金项目(81572587)

*通信作者: E-mail: 15806661668@163.com

与上皮-间质相互作用。3种TGFβ异构体的敲除小鼠证实:TGFβ1敲除导致造血和血管发育受损;TGFβ2缺陷的小鼠表现出多种发育障碍,包括骨骼、心脏、眼睛、耳朵和泌尿生殖道异常,最终导致死亡;TGFβ3敲除的小鼠肺系统发育受损,并伴有腭裂,出生后死亡^[2]。

TGFβ信号通路是一种受体介导的激活转录因子进行膜核信息传递的范例。TGFβ能够作为配体,通过疏水相互作用形成二聚体,进而与两对跨膜TGFβ受体[包括I和(或)II型受体]形成异聚复合物,激活受体进而磷酸化下游Smad转录因子的磷酸化,启动TGFβ信号通路。人类的TGFβ受体家族属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶家族,包括12个成员,其中7个I型受体和5个II型受体^[3]。TGFβ受体与配体结合时,以不同的组合配对,形成TGF家族不同成员的受体复合物,激活下游信号通路。TGFβ1首先被2个TGFβII型受体识别,之后招募并结合2个TGFβI型受体共同构成(TGFβ1+2个TGFβII型受体+2个TGFβI型受体)复合物,该复合物的形成促进了TGFβI型受体的磷酸化,进而活化并磷酸化下游的Smad^[4]。Smad是细胞内TGFβ信号的下游分子,人类基因组表达8种不同的Smad蛋白(有时也将Smad8称为Smad9),5个Smad(Smad1、2、3、5和8)作为TGFβ家族受体的底物,被称为受体相关Smad(receptor-Smad, R-Smad)。Smad4被称为共同Smad(common-Smad, co-Smad),作为受体Smad共同的相互作用分子。Smad6和7是抑制性Smad(inhibitory-Smad, I-Smad),可以干扰R-Smad和Smad4的相互作用^[5-6]。在结构上,R-Smad和Smad4具有两个分别位于N端和

C端的同源蛋白结构域(mad homology, MH)——MH1和MH2。MH1结构域位于N端并且负责与DNA结合。C端的MH2结构域介导Smad-受体、Smad-Smad以及Smad-转录因子之间的相互作用^[7]。R-Smad蛋白可以根据上游接受信号的不同,分为BMP/GDF家族与TGFβ/Activin/Nodal家族。表1对已经发现的Smad成员的分类和功能进行了总结。活化的TGFβI型受体磷酸化R-Smad,促使Smad与Smad4形成复合物,该复合物被转运到细胞核中,并在细胞核中充当转录调节因子,抑制或促进肿瘤的发生发展^[8]。TGFβ-Smad信号通路的结构特征如图1所示。

与其他信号通路相似,TGFβ信号通路受到多种反馈调节分子的严密调控。已知许多TGFβ信号通路诱导表达的蛋白质与TGFβ受体相互作用,并负向调节TGFβ信号的转导,最典型的是Smad7,它与活化的I型受体结合,可通过多种机制拮抗TGFβ信号,包括干扰R-Smad的招募、促进受体去磷酸化、招募E3泛素连接酶诱导受体降解、阻断功能性Smad复合物与细胞核中DNA的相互作用^[9]。多种分子调节Smad7对TGFβ信号通路的调控作用。STRAP蛋白的WD40结构域可以与TGFβI型和II型受体相互作用,并促进Smad7与活化的TGFβI型受体结合,导致TGFβ信号的抑制^[10];Tollip可以与Smad7和泛素化的TGFβI型受体相互作用,通过内吞作用促进TGFβI型受体的降解^[11]。此外,TGFβ信号通路的负反馈调节分子是TGFβ诱导的盐诱导激酶(salt-inducible kinase, SIK)基因,它能够与Smad7共同促进TGFβI型受体的降解^[12]。负反馈调节的紊乱在肿瘤中较为常见,也是癌细胞

表1 Smad成员的分类和各自的功能

Smads分类	成员	结构特点	功能
BMP/GDF家族R-Smad	Smad1	MH1和MH2两个球状结构域和一个可变连接区组成	R-Smad-Smad4复合物穿梭到细胞核,与靶基因DNA元件的其他转录辅助因子结合,从而激活或抑制下游靶基因的表达
BMP/GDF家族R-Smad	Smad5	同Smad1	同Smad1
BMP/GDF家族R-Smad	Smad8	同Smad1	同Smad1
TGFβ/Activin/Nodal家族R-Smad	Smad2	同Smad1	同Smad1
TGFβ/Activin/Nodal家族R-Smad	Smad3	同Smad1	同Smad1
co-Smad	Smad4	同Smad1	co-Smad是所有R-Smad的共同伙伴
I-Smad	Smad6	MH2(缺乏受体介导的磷酸化的C端位点)	Smad6主要抑制BMP信号通路转导
I-Smad	Smad7	同Smad6	Smad7抑制TGFβ/Activin和BMP信号转导

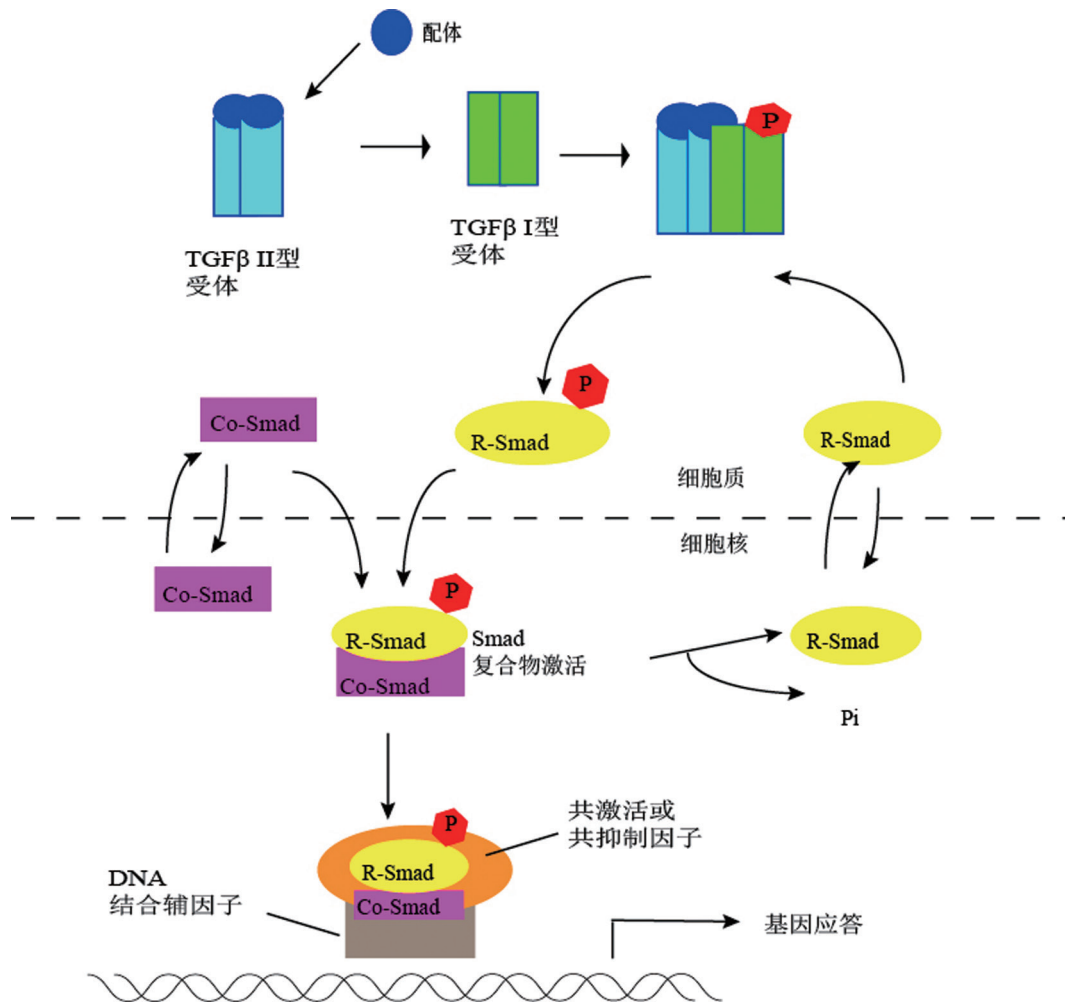


图1 TGFβ-Smad信号通路的结构特征

中 TGFβ 信号通路长期非正常激活的原因之一。

除磷酸化 Smad 进行信号转导, TGFβ 也可以通过磷酸化或与关键信号中间体的直接相互作用激活其他细胞内途径, 这些途径统称为“非典型” TGFβ 途径^[13]。这些通路包括: 磷脂酰肌醇激酶 (phosphatidylinositol kinase, PI3K)-AKT-TOR 通路、Erk、p38、JNK 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 级联, 以及 Rho 样 GTPase 信号中间体下游通路^[14]。

在正常的非应激组织中, 局部来源持续基础性释放的 TGFβ 可能足以维持体内 TGFβ 信号通路平衡。然而, 在组织损伤的条件下, 血小板和各种基质成分大量释放 TGFβ, 以防止再生细胞的增殖和炎症的失控^[15]。TGFβ 经常出现在肿瘤微环境中, 在肿瘤发展的早期阶段, TGFβ 经常作为肿瘤抑制因子, 通过调节细胞增殖、分化、存活、黏附和细胞微环境维持组织稳态, 防止早期肿瘤向恶性发展。

而在后期阶段, TGFβ 往往在肿瘤组织中表达丰度高, 信号通路被长期非正常激活, 对抗其抗增殖作用, 其功能转变为促进肿瘤转移。TGFβ 通路与许多转移过程有关, 并且显著影响肿瘤细胞在全身扩散的能力^[16]。

1 TGFβ信号通路影响肿瘤转移的机制

在癌症进展的后期阶段, 异常激活的 TGFβ 通路通过诱导上皮向间质转化 (epithelial to mesenchymal transformation, EMT) 增加肿瘤细胞的侵袭能力; 增加肿瘤血管的生成, 促进肿瘤的生长和转移; 诱导免疫抑制, 促进肿瘤的进展; 影响细胞代谢, 增加转移能力, 并且还能通过选择性上调器官特异性转移相关基因的表达, 促进肿瘤向特定组织和器官的转移^[17]。

1.1 TGFβ信号通路对EMT的影响和机制

TGFβ 通路诱导的 EMT 在肿瘤侵袭性转移中

发挥关键驱动作用^[18]。EMT 在胚胎发育过程中对新组织和器官的形成至关重要, 也被认为是癌症转移的先决条件^[19]。EMT 是上皮祖细胞失去极性, 下调细胞-细胞黏附, 迁移和侵入已产生或再生组织的过程, 它是由包括 Snail、Zeb 和 Twist 在内的主要 EMT 调节因子驱动的, 它们还可以作为上皮基因的转录抑制因子发挥作用^[20]。TGF β 是 EMT 的关键调节因子, 细胞外 TGF β 信号通过 Smad 复合体激活 EMT 转录因子 Snail1/2、Twist1/2 和 Zeb1/2 的表达^[21], 从而增加间充质标志物(如 N-钙黏蛋白和波形蛋白)的表达, 减少上皮标志物(如 E-钙黏蛋白)的表达, 促进迁移性和侵袭性间充质样肿瘤细胞从原发病灶外渗到血管或淋巴管中, 然后通过血管内渗到远处, 形成转移性集落^[22]。

1.2 TGF β 信号通路对淋巴管和血管生成的影响

TGF β 信号可以通过抑制淋巴管的生成或促进血管的生成来抑制或促进肿瘤的转移。在肿瘤微环境中, 淋巴管生成增多可促进肿瘤的淋巴管转移。胶原蛋白和钙结合表皮生长因子结构域-1 (collagen and calcium-binding EGF domain-1, CCBE1) 对于淋巴管的发育是必要的, 它促进淋巴管的生成和淋巴转移。TGF β 通过 Smad2 直接结合 CCBE1 基因位点, 下调 CCBE1 的转录水平, 降低淋巴管的生成, 进而抑制肿瘤的转移^[23]。

血管生成是肿瘤进展的关键, 丰富的血液供应为肿瘤生长和转移提供营养和氧气^[24]。血管的形成需要内皮细胞的增殖、迁移和结构修饰。在内皮细胞中, TGF β 可以激活两种不同的 I 型受体/Smad 信号通路, 对血管的生成产生相反的效果。TGF β /ALK (activin receptor-like kinase, ALK) 5 途径抑制内皮细胞的迁移和增殖, 而 TGF β /ALK1 途径诱导内皮细胞的迁移和增殖。TGF β 介导的 ALK1 激活后特异性诱导的基因分化抑制因子 ID1 (inhibitor of differentiation 1) 可促进内皮细胞的迁移, ALK5 激活后诱导的纤溶酶原激活物抑制剂可能有助于 TGF β 诱导的血管生成。TGF β 通过 ALK1 和 ALK5 信号之间的平衡来调节内皮细胞的激活状态, 从而发挥促进或抑制肿瘤的转移功能^[25]。TGF β 还是肿瘤细胞中血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 表达的强诱导因子, 在致癌基因 RAS 转化的上皮肿瘤中, TGF β 显著增加 VEGF/VEGF-R 的表达, 促进内皮细胞的毛细血管形成和迁移, 从而促进肿瘤细胞中的血管生成。此外, TGF β 通过增加结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor,

CTGF) 和血管生成调节酶(如基质金属蛋白酶 MMP-2、MMP-9、MMP-10 等)或者抑制组织金属蛋白酶抑制剂 (tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP) 的表达来介导新血管的生成^[26]。

1.3 TGF β 通路对周围免疫系统的影响

肿瘤微环境中存在不同类型的先天性和适应性免疫细胞, 这些细胞都被认为可以促进或抑制癌症的发展。其中, T 细胞和 NK 细胞对肿瘤细胞具有天然的杀伤作用^[27], 树突状细胞将肿瘤抗原传递给 T 细胞, 巨噬细胞和中性粒细胞则通过吞噬作用清除细胞碎片。TGF β 是免疫稳态和免疫耐受的关键执行者, 在肿瘤微环境中, TGF β 是免疫抑制的核心, 能够抑制免疫系统中多组分的功能^[28]。

TGF β 能够抑制 T 细胞的增殖、活化及分化, 调控适应性免疫反应。首先, 在 T 细胞活化的启动期, TGF β 可以通过 Smad3 和 Smad4 及辅助因子 TOB1 抑制能够诱导 CD4⁺ T 细胞增殖的白介素 (Interleukin, IL)-2 的表达, 进而抑制 T 细胞的增殖。TGF β 对 T 细胞的抑制和促进凋亡作用也与对几个下游细胞周期调节因子, 如 C-myc、p^{21Cip1}、p^{27Kip1} 的调控有关。TGF β 通过下调 C-myc 抑制 T 细胞中 Fas 配体的表达, 从而减少人 T 细胞或 T 细胞杂交瘤的凋亡。p^{21Cip1} 和 p^{27Kip1} 的单基因缺失对 TGF β 诱导的 CD4 或 CD8 T 淋巴细胞 G₁ 期阻滞没有影响, 然而, p^{21Cip1} 和 p^{27Kip1} 的联合缺失降低了 T 淋巴细胞对 TGF β 的反应。TGF β 信号通路还能够通过抑制初始 Ca²⁺ 内流触发的 T 细胞受体的激活来影响 T 细胞活化的早期阶段。在 T 细胞的分化过程中, TGF β 信号通路既可以抑制 Th1 细胞主转录因子 TBET 和 STAT4 的表达, 通过调控 Th1 细胞抑制 T 细胞的分化, 也可以促进调节性 T (regulatory T cell, Treg) 细胞分化, 抑制效应 T 细胞和抗原呈递树突状细胞的产生和功能^[29]。

此外, TGF β 还能够抑制 NK 细胞及调节巨噬细胞和中性粒细胞的功能来降低先天性免疫反应。在肿瘤微环境中, IL-33 是 TGF β 反应性肿瘤细胞中上调最高的细胞因子, IL-33 诱导了表达 IL-33 受体 ST2 和高亲和力 IgE 受体 (high-affinity IgE receptor, Fc ϵ RIa) 的肿瘤相关巨噬细胞亚群的聚集, 使肿瘤微环境中的巨噬细胞分化为具有抗炎、免疫抑制和促血管生成功能的 M2 表型。富含 TGF β 的肿瘤微环境可通过抑制巨噬细胞的炎症功能来促进免疫逃避, 同时, 这些巨噬细胞可以促进 TGF β 的分泌, TGF β 的分泌进一步促进 IL-33 的表达, 从而促进

肿瘤的进展^[30]。

总之, TGF β 通过对多种免疫细胞的调控形成一个负免疫调节网络, 为肿瘤发生转移提供有力条件。

2 TGF β 通路对肿瘤特异性器官转移的影响

TGF β 不仅能通过诱导 EMT、刺激血管生成、促进淋巴管生成等来促进肿瘤发展和转移, 还可以诱导促进肿瘤特异性器官转移基因的表达, 及通过 Smad 介导的其他效应来支持癌细胞渗透和定居到特定器官。在前列腺癌和乳腺癌骨转移过程中, 一些表达刺激破骨细胞的基因, 如 PTHrP、CXCR4、IL11、CTGF 和 JAGGED1 等有助于肿瘤的骨定植^[31]。在乳腺癌肺转移过程中, TGF β 刺激离开原发肿瘤的细胞释放血管生成素样 4 (angiopoietin-like 4, ANGPTL4), 使其作为循环乳腺癌细胞浸润到肺的介质, 促进肿瘤肺转移^[32]。在肿瘤脑转移过程中, 肿瘤细胞和星形胶质细胞相互作用, 破坏脑部血管, 刺激分泌更多 TGF β , 进而促进转移^[33]。在肿瘤肝转移过程中, TGF β 通过刺激肿瘤相关成纤维细胞产生 IL-11, 增强肝转移^[34]。

然而, WNT 信号抑制剂 DDK1 对乳腺癌肺和骨转移有不同的作用。肿瘤分泌的 DDK1 抑制乳腺癌的肺转移, 并通过靶向转移器官中不同细胞群的不同 WNT 分支, 在转移器官倾向性中发挥相反的作用。首先, DDK1 通过癌细胞的 JNK-PTGS2 信号轴抑制免疫细胞募集, 通过 CaMKII-NF- κ B 信号通路抑制 LTBP1 (latent TGF- β -binding protein 1) 和 TGF β 的分泌, LTBP1 在乳腺癌肺转移中的发挥重要作用, LTBP1 的敲低可降低 DDK1 沉默引起的肺转移中 Smad3 磷酸化水平, 从而抑制乳腺癌发生肺转移。同时, DDK1 导致骨转移肿瘤中的破骨细胞生成, 促进乳腺癌发生溶骨性骨转移, 过表达 DDK1 下调 LTBP1 和 TGF β 的分泌, 但并不干扰骨转移, 这种现象可能是与 TGF β 在骨基质的丰富存储有关, 当过表达 DDK1 使肿瘤细胞分泌 TGF β 减少时, 很容易通过骨溶解后释放的 TGF β 来补偿, 从而发挥促进骨转移的作用。下面对 TGF β 通路促进肿瘤特异性器官转移的功能和机制进行详细介绍^[35]。

2.1 TGF β 通路促进肿瘤特异性骨转移

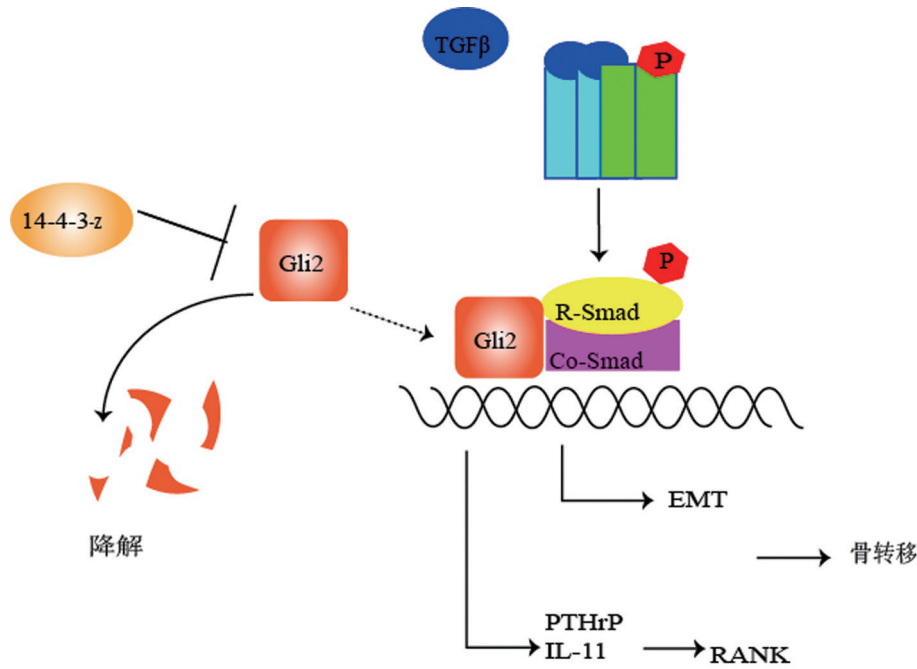
TGF β 可以促进晚期前列腺癌和乳腺癌发生骨转移。骨转移机制相对复杂, 包括肿瘤细胞、成骨细胞、破骨细胞和矿化骨基质之间的相互作用^[36]。肿瘤细胞分泌的甲状旁腺激素相关肽 (parathyroid hormone-related peptides, PTHrP)、IL-11、IL-6、肿

瘤坏死因子以及癌细胞触发成骨细胞分泌的核因子受体激活剂 (receptor activator of nuclear factor, RANK) 诱导破骨细胞活化, 活化的破骨细胞产生胶原酶和其他蛋白酶, 这些蛋白酶促进骨降解, 骨降解释放出储存在骨基质中的 TGF β 和其他生长因子, 促进肿瘤的生长, 然后 TGF β 进一步刺激癌细胞中溶骨性因子的表达, 导致形成骨转移的“恶性循环”^[37]。

Smad3/SP1 复合体介导的长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) PCAT7 和 TGF β 信号之间形成组成性活性环。TGF β 信号通过 Smad3/SP1 复合物诱导的 PCAT7 上调与 PCAT7 形成正向反馈环路。PCAT 依赖于 miR-324-5p 上调 TGF β 1 的表达, 从而激活 TGF β /Smad 信号, 促进前列腺癌细胞的迁移、侵袭和 EMT, 进而发生骨转移^[38]。Smad4 对 TGF β 诱导 EMT 至关重要, 是诱导乳腺癌骨转移的关键, Smad 依赖性诱导甲状旁腺激素增加了甲状腺癌和黑色素瘤细胞的溶骨性转移, 在 MDA-MB-231 乳腺癌细胞中敲除 Smad4 可以显著抑制裸鼠骨转移频率, 并显著提高无转移生存率^[39]。此外, 在乳腺癌细胞中, 过表达 14-3-3 ζ 可以增强 TGF β /Smad 信号, 14-3-3 ζ 通过稳定 GLI2 的表达, 促进乳腺癌发生骨转移, TGF β 诱导 Smad 复合物与 GLI2 相互作用以刺激 PTHrP 的表达, 介导 TGF β 诱导的乳腺癌骨转移^[40]。促进溶骨性转移的其他机制还包括 Notch 配体 JAG1, 其表达也受 TGF β 调节, JAG1 通过激活成骨细胞中的 Notch 信号促进三阴性乳腺癌细胞的溶骨性骨转移^[41]。其次, 在正常和恶性条件下, TGF β 主要通过诱导软骨细胞和成纤维细胞分化, 抑制脂肪细胞的分化, 来促进肿瘤骨转移^[42] (图 2)。所以, 了解 TGF β 与骨微环境之间的相互作用, 对于探索 TGF β 促进癌症特异性骨转移是至关重要的。

2.2 TGF β 通路促进肿瘤特异性肺转移

TGF β 通路可以通过不同的机制影响肿瘤的肺转移。肿瘤细胞在肺实质外渗是肿瘤肺转移的主要因素。在乳腺癌和黑色素瘤中, TGF β 可以诱导特定靶基因的表达, 例如富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白 (secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC) 和 ANGPTL4 等^[32], 分解内皮细胞之间的细胞连接来增强肺中肿瘤细胞的外渗。癌细胞表达的其他因子, 如表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF)、细胞色素 C 氧化酶亚基 2 (cytochrome C oxidase subunit II, COX2) 和金属蛋白酶 MMP1 和 MMP2 等, 也可以通过促进肺毛细血管的破裂产生转移^[43]。在



14-3-3稳定GLI2 的表达, GLI2与Smad复合物相互作用刺激PTHrP的表达, 且Smad4诱导EMT发生, 促进乳腺癌骨转移; IL-11触发成骨细胞分泌RANK, 诱导破骨细胞活化, 活化的破骨细胞促进骨降解, 骨降解释放出TGFβ, 促进骨肿瘤的生长。

图2 TGFβ通路对肿瘤骨转移的影响

肿瘤发生肺转移时, 这些基因的上调机制尚不清楚, 尤其是在促进肿瘤肺转移的过程中这些基因多为协同作用, 它们之间是否存在相同的调控模式和调控分子, 已经成为目前乳腺癌肺转移研究的重要组成部分。

肿瘤细胞在肺实质外渗后, 肿瘤间质相互作用在增强癌细胞的存活和干细胞通路的输出中起着至关重要的作用。在小鼠乳腺肿瘤病毒 (mouse mammary tumor virus, MMTV) 驱动的多瘤病毒 (polyomavirus middle T, PyMT) 小鼠乳腺癌模型中, 肺转移癌干细胞通过分泌 TGFβ3 刺激肺成纤维细胞中的细胞外基质蛋白骨膜素的表达, 骨膜素水平的增加补充了 WNT 配体, 并优先刺激肿瘤干细胞中的 WNT 信号, 最终促进肿瘤细胞的肺定植^[44]。

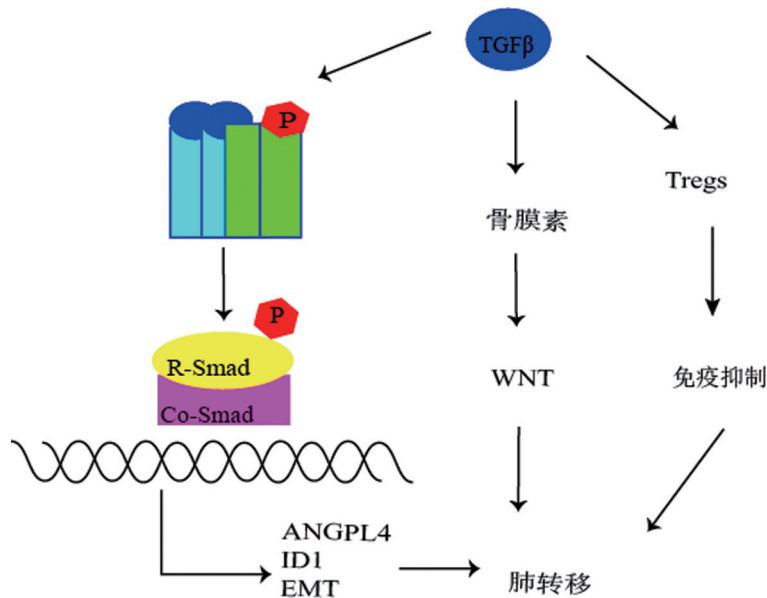
除了对细胞外机制的影响外, TGFβ 通路对细胞内机制的调控也是播散性肿瘤细胞生长必不可少的。例如, ID1 和 ID3 在乳腺癌细胞中的表达支持靶实质浸润后的转移。ID1 受 TGFβ 信号控制, 并通过拮抗转录因子 Twist1 在转移部位诱导 EMT。在异种移植模型中, ID1 的缺失显著降低了肺定植^[45]。

此外, 外源性调节性 T 细胞 (Tregs) 是黑色素瘤细胞中癌症转移相关因子的关键诱导剂, Tregs 可以诱导间充质表型来增加黑色素瘤向肺的转移,

这有赖于旁分泌因子 TGFβ 的参与, TGFβ 对分化集簇 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞和自然杀伤细胞具有直接或间接的抑制活性, 从而促进肿瘤微环境中的免疫抑制, 增强了肿瘤的肺转移^[46](图 3)。

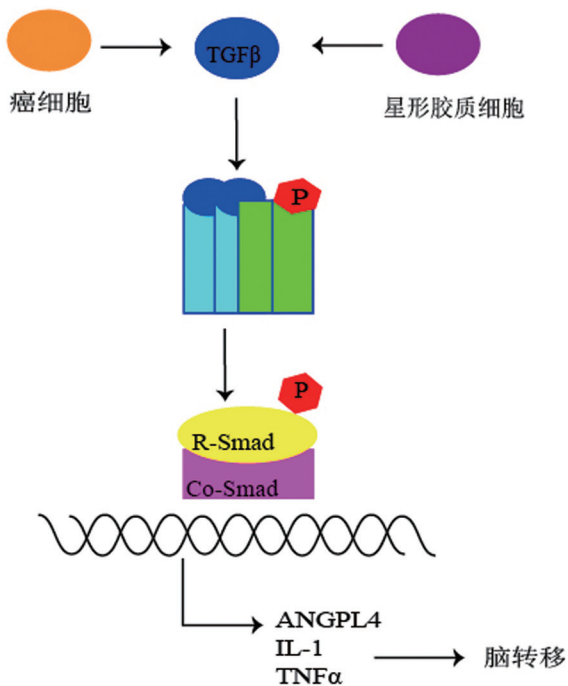
2.3 TGFβ通路促进肿瘤脑转移

在肿瘤脑转移过程中, TGFβ 也发挥重要作用。星形胶质细胞是胶质细胞的一种亚型, 是大脑微环境中最丰富的细胞类型, 它在体内通常处于静止的状态。然而, 在脑损伤、中风或脑瘤等病理情况下, 星形胶质细胞被激活并大量分泌 TGFβ^[47]。在三阴性乳腺癌中, 肿瘤细胞与星形胶质细胞相互作用, 促进肿瘤发生脑转移。首先, 星形胶质细胞分泌 TGFβ, TGFβ 与受体结合并导致 Smad2/3 磷酸化, 磷酸化的 Smad2/3 与 Smad4 结合形成复合物, 进入细胞核调控 ANGPTL4 的转录。此外, TGFβ 可以诱导肿瘤细胞分泌更多的 ANGPTL4, ANGPTL4 破坏血管内皮细胞之间的连接, 导致癌细胞转移及脑损伤。脑损伤和肿瘤细胞两种因素共同刺激星形胶质细胞, 使 TGFβ 分泌进一步增多。肿瘤细胞促进 TGFβ 的表达归因于肿瘤细胞分泌的 IL-1 和 TNF (tumor necrosis factor) 1, 表明脑微环境中星形胶质细胞和肿瘤细胞之间可能形成正反馈, 从而产生更强的促进肿瘤生长的作用^[33](图 4)。这种正反馈揭



TGF β 诱导ANGPTL4的表达, 分解内皮细胞之间的连接, 促进肺肿瘤细胞的外渗; TGF β 刺激骨膜素的表达, 增加WNT配体, 并刺激细胞中WNT信号, 促进肿瘤细胞肺转移; Tregs在TGF β 诱导的免疫抑制肿瘤微环境中, 支持肿瘤肺转移。

图3 TGF β 通路对肿瘤肺转移的影响



当大脑处于病理情况时, 星形胶质细胞分泌TGF β , Smad复合物进入细胞核调控ANGPTL4的转录; 此外TGF β 诱导肿瘤细胞分泌更多ANGPTL4, 破坏内皮细胞之间的连接, 促进肺肿瘤细胞的外渗; IL-1和TNF α 促进肿瘤细胞分泌TGF β , 促进肿瘤的脑转移。

图4 TGF β 通路对肿瘤脑转移的影响

示了为何肿瘤发生脑转移后, 病情恶化迅速, 死亡风险更大; 而且由于血脑屏障的存在, 使得治疗效

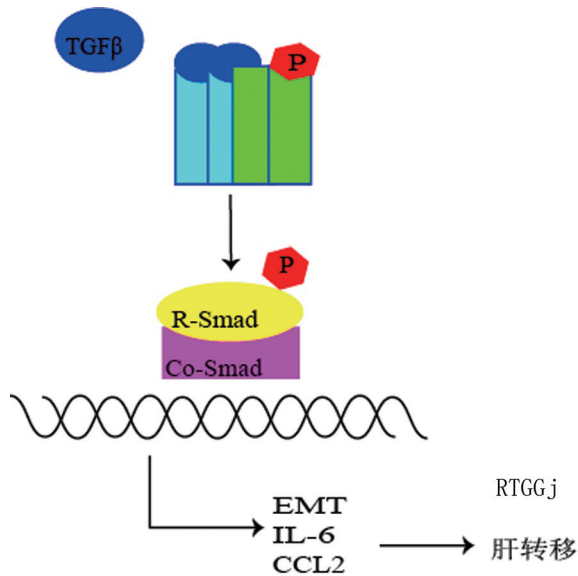
果不显著。通过本机制的阐述, 可以考虑通过施用TGF β 抑制剂等方法, 来缓解病情, 降低疾病发展速度, 为手术治疗争取更多机会和时间。

2.4 TGF β 通路促进肿瘤肝转移

在肿瘤肝转移过程中, TGF β 也具有促进作用。首先, TGF β 通过增强肿瘤细胞的干细胞样特征增加其肝脏的定植能力。CD44⁺/CD24⁻细胞群具有较强的“干细胞”特征, 与肿瘤的迁移、侵袭和转移密切相关。TGF β 1能够增加CD44⁺/CD24⁻细胞的增殖, 并通过诱导CD44⁺/CD24⁻细胞群体来增加乳腺癌细胞的局部侵袭能力和肝转移^[48]。同时, TGF β 能够通过调控肝脏微环境影响肿瘤的肝脏定植。在结直肠癌肝转移过程中, 肿瘤细胞大量分泌TGF β , 刺激肝星状细胞产生纤维连接蛋白, 并触发骨髓来源细胞的募集, 癌细胞也可以通过可溶性因子动员髓样细胞群, 如C-C基序趋化因子配体2 (chemokine C-C motif ligand 2, CCL2) 或IL-6, 进而增强肝转移形成^[34](图5)。

3 靶向TGF β 的治疗

越来越多的临床证据表明, TGF β 可作为肿瘤来源的免疫抑制因子、肿瘤有丝分裂因子的诱导剂、肿瘤侵袭的启动子以及转移前细胞因子分泌的触发器, 这些使人们对TGF β 作为治疗靶点越来越感兴趣。目前有3种机制阻断TGF β 途径: (1) TGF β 分



肿瘤细胞大量分泌TGF β , 刺激肝星状细胞产生纤维连接蛋白, 并触发骨髓来源细胞的募集, 癌细胞也可以通过可溶性因子动员髓样细胞群, 如趋化因子动员CCL2或IL-6, 进而增强肝转移形成。

图5 TGF β 通路对肿瘤肝转移的影响

泌的抑制剂(反义寡核苷酸);(2)利用单克隆抗体或可溶性TGF β 受体阻断TGF β 及其与受体的相互作用,如抗TGF β 抗体、抗受体抗体、TGF β 诱捕受体外域蛋白和靶向TGF β 受体激酶的小分子抑制剂,这些抑制剂的疗效不仅针对癌症(神经胶质瘤、黑色素瘤、乳腺癌),也可以预防纤维化、瘢痕和其他由TGF β 活性过强导致的疾病;(3)通过激酶抑制剂或适配体抑制TGF β 信号通路,干扰下游Smad信号蛋白的功能。目前靶向TGF β 产生或阻断其作用的新疗法正在进行临床前试验或早期临床试验,并已显示出前景^[49]。

4 总结与展望

综上所述,肿瘤的转移是一个多步骤、多阶段、多因素作用、多基因参与的十分复杂的过程。TGF β 信号通路在癌症转移过程中发挥双重作用:早期阶段,它具有抑制肿瘤转移的作用;但在肿瘤进展期,转变为促进肿瘤转移的作用;进而,在癌症进展的后期阶段,异常激活的TGF β 通路特异性促进肿瘤向特定组织和器官的转移,其具体机制尚需继续探索。然而Smad必须与其他辅助结合因子相互作用以实现特定靶基因的高亲和力和选择性调控。所以,Smad与其他转录因子相互作用产生特异性转录复合物有可能对TGF β 信号通路功能的时空特异

性至关重要。深入研究TGF β 信号通路对不同肿瘤转移的影响,明确其精细的调控机制,将有利于对肿瘤转移影响的认识,也可为预防和治疗肿瘤转移提供新的治疗策略。

[参 考 文 献]

- [1] Shi Y, Massagué J. Mechanisms of TGF- β signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell*, 2003, 113: 685-700
- [2] Baxley SE, Serra R. Inhibiting breast cancer progression by exploiting TGF β signaling. *Curr Drug Targets*, 2010, 11: 1089-102
- [3] Manning G, Whyte DB, Martinez R, et al. The protein kinase complement of the human genome. *Science*, 2002, 298: 1912-34
- [4] Bandyopadhyay A, Zhu Y, Cibull ML, et al. A soluble transforming growth factor β type III receptor suppresses tumorigenicity and metastasis of human breast cancer MDA-MB-231 cells. *Cancer Res*, 1999, 59: 5041-6
- [5] Cheng X, Hung MC. Breast cancer brain metastases. *Cancer Metast Rev*, 2007, 26: 635-43
- [6] Mirzaei H, Faghihloo E. Viruses as key modulators of the TGF- β pathway; a double-edged sword involved in cancer. *Rev Med Virol*, 2018, 28: e1967
- [7] Fuentealba LC, Eivers E, Ikeda A, et al. Integrating patterning signals: Wnt/GSK3 regulates the duration of the BMP/Smad1 signal. *Cell*, 2007, 131: 980-93
- [8] David CJ, Massagué J. Contextual determinants of TGF β action in development, immunity and cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2018, 19: 419-35
- [9] Yan X, Chen YG. Smad7: not only a regulator, but also a cross-talk mediator of TGF- β signalling. *Biochem J*, 2011, 434: 1-10
- [10] Datta PK, Moses HL. STRAP and Smad7 synergize in the inhibition of transforming growth factor β signaling. *Mol Cell Biol*, 2000, 20: 3157-67
- [11] Zhu L, Wang L, Luo X, et al. Tollip, an intracellular trafficking protein, is a novel modulator of the transforming growth factor- β signaling pathway. *J Biol Chem*, 2012, 287: 39653-63
- [12] Hata A, Chen YG. TGF- β signaling from receptors to Smads. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016, 8: a022061
- [13] Massagué J. TGF β signalling in context. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012, 13: 616-30
- [14] Xie F, Ling L, van Dam H, et al. TGF- β signaling in cancer metastasis. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2018, 50: 121-32
- [15] Xie W, Mertens JC, Reiss DJ, et al. Alterations of Smad signaling in human breast carcinoma are associated with poor outcome: a tissue microarray study. *Cancer Res*, 2002, 62: 497-505
- [16] Massagué J. TGF β in cancer. *Cell*, 2008, 134: 215-30
- [17] Padmanaban V, Krol I, Suhail Y, et al. E-cadherin is required for metastasis in multiple models of breast cancer. *Nature*, 2019, 573: 439-44
- [18] Foroutan M, Cursons J, Hediye-Zadeh S, et al. A transcriptional program for detecting TGF β -induced EMT

- in cancer. *Mol Cancer Res*, 2017, 15: 619-31
- [19] Wyatt L, Wadham C, Crocker LA, et al. The protein tyrosine phosphatase Pez regulates TGF β , epithelial-mesenchymal transition, and organ development. *J Cell Biol*, 2007, 178: 1223-35
- [20] Batlle E, Massagué J. Transforming growth factor- β signaling in immunity and cancer. *Immunity*, 2019, 50: 924-40
- [21] Tang X, Shi L, Xie N, et al. SIRT7 antagonizes TGF- β signaling and inhibits breast cancer metastasis. *Nat Commun*, 2017, 8: 318
- [22] Hao Y, Baker D, ten Dijke P. TGF- β -mediated epithelial-mesenchymal transition and cancer metastasis. *Int J Mol Sci* 2019, 20: 2767
- [23] Song J, Chen W, Cui X, et al. CCBE1 promotes tumor lymphangiogenesis and is negatively regulated by TGF β signaling in colorectal cancer. *Theranostics*, 2020, 10: 2327-41
- [24] Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*, 2000, 407: 249-57
- [25] Goumans MJ, Valdimarsdottir G, Itoh S, et al. Balancing the activation state of the endothelium via two distinct TGF- β type I receptors. *EMBO J*, 2002, 21: 1743-53
- [26] Hao Y, Baker D, ten Dijke P. TGF- β -mediated epithelial-mesenchymal transition and cancer metastasis. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 2767
- [27] Chiossone L, Duma PY, Vienne M, et al. Natural killer cells and other innate lymphoid cells in cancer. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18: 671-88
- [28] Batlle E, Massagué J. Transforming growth factor- β signaling in immunity and cancer. *Immunity*, 2019, 50: 924-40
- [29] Derynck R, Budi EH. Specificity, versatility, and control of TGF- β family signaling. *Sci Signal*, 2019, 12: eaav5183
- [30] Taniguchi S, Elhance A, van Duzer A, et al. Tumor-initiating cells establish an IL-33-TGF- β niche signaling loop to promote cancer progression. *Science*, 2020, 369: eaay1813
- [31] Lynch CC, Hikosaka A, Acuff HB, et al. MMP-7 promotes prostate cancer-induced osteolysis via the solubilization of RANKL. *Cancer Cell*, 2005, 7: 485-96
- [32] Padua D, Zhang XH, Wang Q, et al. TGF β primes breast tumors for lung metastasis seeding through angiopoietin-like 4. *Cell*, 2008, 133: 66-77
- [33] Gong X, Hou Z, Endsley MP, et al. Interaction of tumor cells and astrocytes promotes breast cancer brain metastases through TGF- β 2/ANGPTL4 axes. *NPJ Precis Oncol*, 2019, 3: 24
- [34] Obenauf AC, Massagué J. Surviving at a distance: organ-specific metastasis. *Trends Cancer*, 2015, 1: 76-91
- [35] Zhuang X, Zhang H, Li X, et al. Differential effects on lung and bone metastasis of breast cancer by Wnt signalling inhibitor DKK1. *Nat Cell Biol*, 2017, 19: 1274-85
- [36] Sosnoski DM, Krishnan V, Kraemer WJ, et al. Changes in cytokines of the bone microenvironment during breast cancer metastasis. *Int J Breast Cancer*, 2012, 2012: 160265
- [37] Futakuchi M, Fukamachi K, Suzui M. Heterogeneity of tumor cells in the bone microenvironment: Mechanisms and therapeutic targets for bone metastasis of prostate or breast cancer. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 99: 206-11
- [38] Lang C, Dai Y, Wu Z, et al. SMAD3/SP1 complex-mediated constitutive active loop between lncRNA PCAT7 and TGF- β signaling promotes prostate cancer bone metastasis. *Mol Oncol*, 2020, 14: 808-28
- [39] Deckers M, van Dinther M, Buijs J, et al. The tumor suppressor Smad 4 is required for transforming growth factor β -induced epithelial to mesenchymal transition and bone metastasis of breast cancer cells. *Cancer Res*, 2006, 66: 2202-9
- [40] ten Dijke P, van Dam H. 14-3-3 ζ turns TGF- β to the dark side. *Cancer Cell*, 2015, 27: 151-3
- [41] Sethi N, Dai X, Winter CG, et al. Tumor-derived JAGGED1 promotes osteolytic bone metastasis of breast cancer by engaging notch signaling in bone cells. *Cancer Cell*, 2011, 9: 192-205
- [42] Pickup M, Novitskiy S, Moses HL. The roles of TGF β in the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13: 788-99
- [43] Huang RL, Teo Z, Chong HC, et al. ANGPTL4 modulates vascular junction integrity by integrin signaling and disruption of intercellular VE-cadherin and claudin-5 clusters. *Blood*, 2011, 118: 3990-4002
- [44] Malanchi I, Santamaria-Martínez A, Susanto E, et al. Interactions between cancer stem cells and their niche govern metastatic colonization. *Nature*, 2011, 481: 85-9
- [45] Korpál M, Ell BJ, Buffa FM, et al. Direct targeting of Sec23a by miR-200s influences cancer cell secretome and promotes metastatic colonization. *Nat Med*, 2011, 17: 1101-8
- [46] Oh E, Hong J, Yun CO. Regulatory T cells induce metastasis by activating Tgf- β and enhancing the epithelial-mesenchymal transition. *Cells*, 2019, 8: 1387
- [47] Senatorov VV Jr, Friedman AR, Milikovsky DZ, et al. Blood-brain barrier dysfunction in aging induces hyperactivation of TGF β signaling and chronic yet reversible neural dysfunction. *Sci Transl Med*, 2019, 11: eaaw8283
- [48] Zhang C, Gao H, Li C, et al. TGF β 1 promotes breast cancer local invasion and liver metastasis by increasing the CD44^{high}/CD24⁻ subpopulation. *Technol Cancer Res Treat*, 2018, 17: 1533033818764497
- [49] Haque S, Morris JC. Transforming growth factor- β : a therapeutic target for cancer. *Hum Vaccin Immunother*, 2017, 13: 1741-50