

文章编号:1005-6947(2008)10-1016-03

· 文献综述 ·

转化生长因子 β 受体与肿瘤的研究新进展

刘英¹综述 文继舫¹, 李雪兰²审校

(1. 中南大学湘雅基础医学院 病理学系, 湖南 长沙 410078; 2. 湖南省常德职业技术学院 病理教研室, 湖南 常德 415000)

摘要: TGF- β 作为一种有效地负性调控人体多种上皮细胞的因子, 通过抑制 T β R II 与 T β R I, TGF- β 的结合, 阻断了 TGF- β 1/Smads 信号转导, 使细胞生长失控, 恶变机率增加; 同时, 转化生长因子受体表达低下, 使肿瘤细胞逃避 TGF- β 1 介导的生长抑制效应, 从而导致了肿瘤的发生发展。笔者就 TGF- β R 与肿瘤研究文献作一综述。
[中国普通外科杂志, 2008, 17(10): 1016-1018]

关键词: TGF- β 受体; Smads 蛋白; 肿瘤; 研究进展; 综述文献

中图分类号: R 730.2

文献标识码: A

De Larco 与 Todaro 于 1978 年在小鼠肉瘤病毒转化的细胞条件培养基中鉴定出肉瘤生长因子 (sarcoma growth factor, SGF), 因其具有转化细胞的特性, 又被称为转化生长因子 (transforming growth factor, TGF), 是具有刺激细胞从贴壁依赖性生长转变为贴壁非依赖性生长的一类具有转化作用的生长因子^[1-2], 包括两个成分: α 和 β 。TGF- β 是一大类多功能的生长因子, 称为 TGF- β (transforming growth factor- β) 超家族, 它对于细胞外基质的合成和贮存、调节细胞生长和分化, 以及免疫反应等方面都发挥着重要的作用。

1 TGF- β 1 结构和功能

在机体几乎每个细胞都有 TGF- β 1 和它相应受体的表达, 包括上皮细胞、内皮细胞、造血细胞、神经细胞和组织连接细胞^[3]。目前所知的 TGF- β 至少包括 5 种亚型, 其中 TGF- β 1 是人体内的主要存在形式, 基因定位于 19q13.2, 19q13.1, 它

是二聚体多肽增长因子家族成员, 分子量为 25 kD。TGF- β 1 具有保守的半胱氨酸残基, 通过分子内二硫键结合形成半胱氨酸结节。TGF- β 1 最早被认为是一种在软琼脂中可诱导正常鼠纤维原细胞增殖的蛋白, 而越来越多的研究则证明它是一种双重功能的调节因子, 特别是对于肿瘤。在肿瘤的早期阶段, TGF- β 1 可看作肿瘤的抑制物; 在肿瘤的进展阶段, 细胞因 TGF- β 1 的抑制增殖作用消失而出现生长优势; 在肿瘤的晚期阶段, TGF- β 1 则作为肿瘤的促进因子, 通过刺激血管生成、免疫抑制及合成细胞外基质而提供适宜于肿瘤生长、浸润及转移的微环境^[4]。

2 TGF- β 受体 (transforming growth factor receptor, T β R)

T β R 是 TGF- β 存在于细胞膜表面的高亲和力结合蛋白, 依照电泳迁移率鉴定并命名了 3 种 T β R 的亚型: T β R I, T β R II, T β R III^[5]。TGF- β 通过与 TGF- β R 结合发挥着广泛的生物学作用。

T β R I 又称活化素受体样激酶 (activin receptor-like kinase, ALK), 分子量约为 55 kD 的糖蛋白, 按功能差异可分成 4 个部分: 从细胞外的 N 末端开始依次为配体结合区、跨膜区、高度保守的特征性结构 GS 区及丝氨酸/苏氨酸激酶区。T β R I 通过 T β R

II 发挥转磷酸化作用, T β R I 的 GS 区的 Ser/Thr 磷酸化是介导 TGF- β 信号转导的必需途径。因而, 一般认为只有与 T β R II 共存时, T β R I 才能结合 TGF- β 。然而, 也有研究显示存在不依赖 T β R II 而单独结合 TGF- β 的 T β R I^[6]。

一般来说, T β R I 决定了 TGF- β 反应特异性, 而 T β R II 能够单独结合 TGF- β , 且在异种复合体中与 T β R I 相互作用, 所以 T β R II 常是配体结合特异性的主要决定者。

T β R III 也是一种跨膜蛋白, 分子量为 280 ~ 330 kD, 由 853 个氨基酸组成, 其表达主要位于细胞膜。T β R III 只负责将 TGF- β 提呈给受体分子而不直接参与信号的传递过程, 并且 III 型受体对 TGF- β 的信号转导并非必需的, 故在 TGF- β 信号转导中起主要作用的是 T β R I, T β R II。

3 Smads 蛋白介导的信号转导

Smad 的名称来源于果蝇细胞内的 Mad 蛋白和线虫蛋白 Sma, 后两者均被发现是 TGF- β 信号转导通路中主要的特异性细胞内信号转导分子^[7]。Smad 蛋白是 T β R I 的直接底物, 是将配体与受体作用的信号由胞浆传导到胞核的中介分子。依 Smad 蛋白的作用可分为 3 种: 一是受体调节型 Smad (R-Smads), 包括 Smad1, 2, 3, 5, 8; 二是共同中介型 Smad (CO-Smad), 包括 Smad4, Meden; 三

收稿日期: 2008-05-02;

修订日期: 2008-09-19。

作者简介: 刘英, 女, 中南大学湘雅基础医学院硕士研究生, 主要从事胃癌方面的研究。

通讯作者: 刘英 E-mail: doctorhawk-liu@yahoo.com.cn

是抑制型 Smad (I-Smad), 包括 Smad6,7 和 Dad。

作为 T β R I 的直接底物, Smads 蛋白主要负责将 TGF- β 1 的信号由胞浆传递到胞核。当 T β R II 与 TGF- β 和 T β R III 形成复合物后, 可使 T β R I 磷酸化而激活 T β R I 激酶, 被活化的 T β R I 又继续活化下游的 Smad2, Smad3 蛋白的丝氨酸残基, 当 Smad2 和 Smad3 被磷酸化后再结合 Smad4, 这样形成的异多聚体有利于将 TGF- β 信号转入细胞核内, 与其它转录因子一起共同调节相应的靶基因转录。

研究表明, Smad7 作为一种抑制型 Smad, 其作用不可忽视。它能竞争性结合 T β R I 型受体, 阻断 Smad2, Smad3 蛋白的磷酸化而发挥抑制作用, 反馈调节 TGF- β 1/Smads 信号通路, 维护该通路平衡; Smad7 的表达紊乱, 可影响细胞对 TGF- β 1 的应答, 从而促进细胞的恶性化进展^[8-9]。另外, Smad6 主要是通过竞争性结合 R-Smad, 形成无活性的聚合物, 从而干扰 TGF- β 的信号转导效应。

4 TGF- β 受体在肿瘤中的研究意义

研究发现, 抑制 TGF- β 受体表达, 可使肿瘤细胞逃避 TGF- β 1 介导的生长抑制效应, 是肿瘤发生的一个较为普遍的机制^[10]。孔丽等^[10]研究发现, T β R II 在肝癌组织的表达明显低于正常肝组织及癌周组织表达, 而 T β R I 的表达差异无显著性, 提示在肝癌中由于 T β R II 的减少, 转磷酸化作用减弱, 使 T β R I 不能有效与 TGF- β 结合, 阻断了 TGF- β 1 的信号转导, 也抑制了 TGF- β 1 发挥抑制因子的作用, 由此导致了肝细胞生长失控, 继而向恶性转变。Torbenson 还发现肝癌的发生也存在 Smad 分子的表达异常^[11]。研究表明, Smad7 基因和蛋白的表达在肝癌组织中明显高于正常肝组织, 而 Smad7 又是一种抑制型 Smad, 从而不利于 TGF- β 1/Smads 信号的转导, 使 TGF- β 1 对细胞的负性调控作用降低, 而增殖能力增强, 进一步加剧了恶性转化的潜能^[10]。

TGF- β 对人和动物的多种类型上皮细胞及其发生的肿瘤早期所表现的作用为抑制作用, 其抑癌信号通过细胞表面的受体传导^[12-13]。而癌

细胞的生物学特性之一也正是由于受体缺乏或性质改变, 失去 TGF- β 的生长抑制反应, 故 TGF- β 受体可被看作是一种抑癌基因^[14]。袁明^[15]的研究发现, 随着胃黏膜上皮细胞恶性程度增加, T β R I 型受体表达的阳性率具有统计学意义, 提示其与胃癌的发生、发展有关, 而 T β R II 随胃黏膜由良性向恶性转变, 其阳性表达率明显下降, 甚至跌入低谷, 从而阻止了 TGF- β 抑制信号转入细胞内, 使细胞增殖加剧, 恶变加速, 在胃癌的形成中发挥了关键作用。Chang 等^[16]将野生型 T β R II 基因导入胃癌细胞, 证实能抑制肿瘤细胞生长或降低其恶性程度。上述实验提示作为抑癌基因的 TGF- β 受体在消化道肿瘤治疗中有潜在价值。

当前, TGF- β 受体的作用日益受到广泛关注。Chen 等发现 1, 25 (OH) $_2$ D $_3$ 可通过提高肿瘤细胞内 T β R I mRNA 的生成与细胞表面 IGF-II R 的表达来促使瘤细胞增强对 TGF- β 的敏感性, 从而达到抑制其生长的目的^[17]。有研究人员在应用 DMN 处理肝纤维化模型中构建可溶性 T β R II/Fc 的腺病毒载体, 证明可溶性 T β R II 竞争性抑制 TGF- β 通路, 在肝纤维化基因治疗中起重要作用^[18]。说明 TGF- β 受体不仅在肿瘤, 而且在器官纤维化、炎症等多种疾病的研究领域都发挥了不可替代的作用, 同时也为应用 TGF- β 受体作为靶点用于其他疾病的研究、预防和治疗上提供了新的思路。

参考文献:

[1] Lyons RM, Moses HL. Transforming growth factors and the regulation of cell proliferation [J]. *Eur J Biochem*, 1990, 187 (3): 467 - 473.

[2] Moses HL, Yang EY, Pietenpol JA. TGF-beta stimulation and inhibition of cell proliferation: new mechanistic insights [J]. *Cell*, 1990, 63 (2): 245 - 247.

[3] 姜彩虹, 刘淑萍, 吕有勇, 等. TGF- β 1 在胃癌的表达及与 collagen 家族基因、EGR1 表达的关系 [J]. *内蒙古医学院学报*, 2006, 28 (S1): 62 - 64.

[4] 俞清翔. 转化生长因子 β 与肿瘤转移的研究进展 [J]. *世界华人消化杂志*, 2006, 14 (25): 2538

- 2541.

[5] Cheifetz S, Weatherbee JA, Tsang ML, *et al.* The transforming growth factor-beta system, a complex pattern of cross-reactive ligands and receptors. (*J Cell*, 1987, 48 (3): 409 - 415.

[6] Aasbo V, Raeder J C, Grogaard B, *et al.* No additional analgesic effect of intra-articular morphine or bupivacaine compared with placebo after elective knee arthroscopy [J]. *J Biol Chem*, 1996, 40 (5): 585 - 588.

[7] Liu YP, Liu J, Palmiter RD, *et al.* Inhibitory effects of two oligosaccharides on murine melanoma experimental liver metastasis [J]. *Letters Biotechnol*, 1996, 9 (3): 198.

[8] Pran KD, Hardd L M. STRAP and smad7 synergize in the inhibition of transforming growth factor β signaling [J]. *Molecular and cellular biology*, 1997, 20 (9): 3157 - 3167.

[9] Kleeff J, Ishiwata T, Maruyama H, *et al.* The TGF- β signaling inhibitor smad7 enhances tumorigenicity in pancreatic cancer [J]. *Oncogene*, 1999, 18 (39): 5363 - 5372.

[10] 孔丽, 姚树坤, 马英. Chin J Clin Hepatol, TGF- β 1/Smads 信号转导通路的变化在原发性肝癌发病机制中的作用 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2007, 23 (4): 270 - 273.

[11] Torbenson M, Marinopoulos S, Dang DT, *et al.* Smad4 overexpression in hepatocellular carcinoma is strongly associated with transforming growth factor beta II receptor immunolabing [J]. *Hum Pathol*, 2002, 33 (9): 871 - 876.

[12] Ito M, Yasui W, Nakayama H, *et al.* Reduced levels of transforming growth factor-beta 1 receptor in human gastric carcinomas [J]. *Cancer Res*, 1992, 52 (2): 295 - 300.

[13] Markowitz S, Wang J, Myeroff L, *et al.* Inactivation of the type II TGF-beta receptor in colon cancer cells with microsatellite instability [J]. *Science*, 1995, 268 (5215): 1336 - 1338.

[14] Marshall C J. Tumor suppressor genes [J]. *Cell*, 1999, 64: 313.

[15] 袁明, 胡元龙. I 型、II 型和 III 型 TGF- β 受体在胃癌及癌前病变中的表达 [J]. *石河子大学学报 (自然科学版)*, 2004, 22 (4): 7 - 10.

文章编号:1005-6947(2008)10-1018-03

· 简要论著 ·

MadCAM-1 与整合素 $\beta 7$ 免疫细胞对人胃癌的影响

张多强¹, 李玉民², 赵新潮¹, 周文策², 李汛², 张著杰¹, 高鹏程¹, 曾峰³, 杨兰生³

(1. 甘肃省张掖市人民医院 普通外科, 甘肃 张掖 734000, 2. 兰州大学第一医院 普外科, 甘肃 兰州 730000, 3. 兰州大学第一医院 病理科, 甘肃 兰州 730000)

摘要:目的 探讨黏膜地址素细胞黏附分子-1 (MadCAM-1) 与 $\beta 7$ 免疫细胞对胃癌的影响。方法 用免疫组织化学 SP 法, 检测 50 例行胃癌根治术中收集的癌组织、癌旁组织和远癌(正常)胃黏膜组织中 MadCAM-1 与 $\beta 7$ 免疫细胞的表达。结果 MadCAM-1 在正常胃黏膜、癌旁组织及癌组织中的表达率分别为 78.0% (39/50), 64.0% (32/50), 40.0% (20/50)。癌组织中的阳性表达率明显低于癌旁组织 ($P < 0.01$) 和正常组织 ($P < 0.01$); 正常组织与癌旁组织比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); MadCAM-1 阳性组中 $\beta 7$ 的免疫细胞数量高于阴性组 ($P < 0.01$); MadCAM-1 阳性表达的各组组织中 $\beta 7$ 细胞数量存在统计量差异, 癌组织中 B_r 细胞明显少于癌旁及正常组织 ($P < 0.01$)。结论 MadCAM-1 参与肿瘤局部免疫过程, 与胃癌的发生有关; 其表达降低可能使 $\beta 7$ 免疫细胞浸润数量减少, 局部免疫力下降而致癌。
[中国普通外科杂志, 2008, 17(10):1018-1020]

关键词: 胃肿瘤/病理学; 黏膜地址素细胞黏附分子-1; $\beta 7$ 免疫细胞

中图分类号: R 735.2

文献标识码: B

黏膜免疫系统 (mucosal immune system) 是执行局部特异性免疫功能的主要场所。局部淋巴细胞的浸润主要通过淋巴细胞归巢发生联系, 对胃癌的发生发展产生重要影响。黏膜地址素细胞黏附分子-1 (mucosal addressin cell adhesion molecule-1, MadCAM-1) 是主要表达在肠道黏膜淋巴组织或固有层血管内皮上的一种黏附分子, 它与淋巴细胞上的归巢受体分子整合素 $\alpha 4\beta 7$ 结合, 介导淋巴细胞向黏膜部位的定向归巢, 参与机体的局

部免疫^[1]。本研究采用免疫组织化学方法检测 MadCAM-1 及 $\beta 7$ 免疫细胞在远癌(正常)胃黏膜组织、胃癌旁组织及癌组织表达情况, 探讨 MadCAM-1 的变化与及其与 $\beta 7$ 免疫细胞对胃癌发生发展的影响, 为肿瘤免疫治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 标本及其一般资料

收集兰州大学第一医院 2002 年 1 月—2005 年 3 月行胃癌根治术 50 例患者的癌组织、癌旁组织和正常胃黏膜组织各 50 份, 经病理证实均为进展期胃腺癌。男 32 例, 女 18 例; 年龄 38 ~ 72 岁, 中位年龄 58 岁。贲门部癌 15 例, 胃体部胃窦部癌 35 例; 癌 ≤ 5 cm 者 16 例, > 5 cm 者 34 例。癌细胞浸润黏膜或浅肌层者 20 例, 浸润

基金项目: 2003 年吴阶平医学基金会资助项目 (63-A)

收稿日期: 2008-04-14; **修订日期:** 2008-09-02。

作者简介: 张多强, 男, 张掖市人民医院主治医师, 主要从事消化道肿瘤的基础与临床方面的研究。

通讯作者: 张多强 E-mail: zhangduoqiang@163.com

[16] Chang J, Park K, Bang YT, *et al.* Expression of transforming growth factor beta type II receptor reduces tumorigenicity in human gastric cancer cell [J]. *Cancer Res*, 1997, 15, 57(14): 2856-2859.

[17] Chen A, Davis BH, Sitrin MD, *et*

al. Transforming growth factor-beta 1 signaling contributes to Caco-2 cell growth inhibition induced by 1, 25 (OH)2D3 [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2002, 283(4): G864-874.

[18] Nakamuta M, Morizono S, Tsuruta S, *et al.* Remote delivery and expression of soluble type II TGF-beta receptor in muscle prevents hepatic fibrosis in rats [J]. *Int J Mol Med*, 2005, 16(1): 59-64.