

# TGF- $\beta$ 1及其受体与肝癌转移复发关系的研究进展

程林, 向广阳, 陈德

程林, 向广阳, 陈德, 广州医学院第二附属医院肝胆外科 广东省广州市 510260

程林, 硕士, 主要从事肝癌复发与转移分子机制的研究。

广东省科技计划基金资助项目, No. 2010B060900088

作者贡献分布: 本文文献查阅及撰写由程林完成; 初稿修改由向广阳完成; 陈德负责审核。

通讯作者: 陈德, 教授, 主任医师, 510260, 广东省广州市海珠区昌岗东路250号, 广州医学院第二附属医院肝胆外科。

drchende@163.com

电话: 020-34153901

收稿日期: 2012-09-05 修回日期: 2012-10-21

接受日期: 2012-11-07 在线出版日期: 2012-11-28

## Role of TGF- $\beta$ 1 and its receptors in malignant progression of hepatocellular carcinoma

Lin Cheng, Guang-Yang Xiang, De Chen

Lin Cheng, Guang-Yang Xiang, De Chen, Department of Hepatobiliary Surgery, Guangzhou Medical College, Guangzhou 510260, Guangdong Province, China

Supported by: the Science and Technology Program of Guangdong Province, No. 2010B060900088

Correspondence to: De Chen, Professor, Department of Hepatobiliary Surgery, Guangzhou Medical College, Guangzhou 510260, Guangdong Province, China. drchende@163.com

Received: 2012-09-05 Revised: 2012-10-21

Accepted: 2012-11-07 Published online: 2012-11-28

## Abstract

Transforming growth factor-beta 1 (TGF- $\beta$ 1) is a cytokine which exerts a wide range of biological activities by initiating downstream signaling. As transmembrane receptors, TGFBR I, TGFBR II and TGFBR III have been shown to play an important role in mediating TGF- $\beta$ 1 signal transduction. Owing to roles in promoting cell growth and development, alterations in TGF- $\beta$ 1 and its receptors may result in many diseases, especially tumors. Hepatocellular carcinoma (HCC) is a common malignant solid tumor with high risk of metastasis and recurrence and is associated with a high fatality. Recent studies point to a close relationship between hepatocellular carcinoma and the dysregulation of TGF- $\beta$ 1 signaling pathway. The changes in the levels of TGF- $\beta$ 1 and its receptors in tumor microenvironment may facilitate the invasive potential of

HCC. In this article we mainly summarize the structure and function of TGF- $\beta$ 1 and its receptors and assess their role in metastasis and recurrence of hepatocellular carcinoma.

**Key Words:** Transforming growth factor-beta 1; Receptor; Hepatocellular carcinoma; Metastasis; Recurrence

Cheng L, Xiang GY, Chen D. Role of TGF- $\beta$ 1 and its receptors in malignant progression of hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2012; 20(33): 3231-3236

## 摘要

转化生长因子 $\beta$ 1(transforming growth factor-beta 1, TGF- $\beta$ 1)是一种具有多向生物学效应的多肽类细胞调节因子, 其膜受体I型转化生长因子- $\beta$ 受体(transforming growth factor-beta type I receptor, TGFBR I)、TGFBR II以及TGFBR III在TGF- $\beta$ 1的跨膜信号转导过程中发挥极其重要的作用。TGF- $\beta$ 1及其受体种类较多、功能较为复杂, 其表达异常可导致多种疾病, 尤其在肿瘤性疾病中更为常见。肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种恶性程度较高的实体性肿瘤, 高转移和易复发的特性是导致患者病死率高的主要原因。近期研究表明TGF- $\beta$ 1信号通路功能紊乱与HCC的发生发展密切相关, HCC微环境中TGF- $\beta$ 1及其受体表达水平的改变可通过多种途径促进HCC的恶性进展。本文将对TGF- $\beta$ 1及其受体的结构功能以及在肝癌复发转移方面的研究进展进行综述。

**关键词:** 转化生长因子 $\beta$ 1; 转化生长因子 $\beta$ 受体; 肝癌; 转移; 复发

程林, 向广阳, 陈德. TGF- $\beta$ 1及其受体与肝癌转移复发关系的研究进展. *世界华人消化杂志* 2012; 20(33): 3231-3236

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/20/3231.asp>

## 0 引言

转化生长因子 $\beta$ 1(transforming growth factor-beta 1, TGF- $\beta$ 1)信号通路在多种肿瘤的发生发展中

## ■背景资料

近年来, 多种研究表明TGF- $\beta$ 1信号通路在肿瘤的发生发展中扮演重要角色。然而, 在肿瘤进展的不同时期, TGF- $\beta$ 1却起着截然相反的生物学作用, 其具体机制尚不清楚。

## ■同行评议者

代智, 副研究员, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所

## ■研发前沿

TGF- $\beta$ 1信号通路不是一个孤立的系统,在机体内有一个庞大的信号通路网,各种信号通路间相互作用、相互影响,才最终导致机体生理或病理的改变。因此,TGF- $\beta$ 1信号通路与其他通路间相互作用机制的研究越来越受到关注。

扮演重要的角色,然而,在肿瘤发展的不同时期所起作用却不同:在肿瘤发生早期对肿瘤的生长起抑制作用,进展到后期,TGF- $\beta$ 1信号通路又表现出促进肿瘤侵袭及转移的作用<sup>[1,2]</sup>。研究表明,TGF- $\beta$ 1信号通路可调节肿瘤的多种生物学特性:细胞凋亡、细胞周期调控、血管形成、免疫抑制、上皮-间充质转化、肿瘤迁徙和转移等<sup>[3,4]</sup>。由于他在肿瘤中的重要调节作用,使得该信号通路中的多个成员成为肿瘤治疗的理想靶点。

## 1 TGF- $\beta$ 1及其受体的结构和功能

**1.1 TGF- $\beta$ 1的结构及其生物学效应** TGF- $\beta$ 超家族包括TGF- $\beta$ s、活化素(activins)、抑制素(inhibins)、骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins, BMPs)及肌肉生长抑制素(myostatsins)等多种成员<sup>[5]</sup>。TGF- $\beta$ 是TGF- $\beta$ 超家族的重要一员,他是一种多肽类细胞因子,具有多种生物学效应,序列分析表明他在生物进化的长期过程中高度保守<sup>[6,7]</sup>。TGF- $\beta$ 的蛋白前体都是由一个同源二聚体构成,在细胞内可被酶解为大片段的C-末端潜态相关蛋白(latency-associated protein, LAP)以及小片段的N-末端成熟TGF- $\beta$ <sup>[8,9]</sup>。在体内,LAP以非共价键与成熟的TGF- $\beta$ 结合并阻止TGF- $\beta$ 与高亲和力受体结合而激活下游的信号通路,然而创伤后胞外基质的调节紊乱可导致TGF- $\beta$ 异常活化。成熟的TGF- $\beta$ 有5种亚型,即TGF- $\beta$ 1-5,都是由分子量为25 kDa并通过二硫键相连的同源二聚体构成<sup>[6,9]</sup>。在哺乳动物体内存在TGF- $\beta$ 1-3 3种类型,其中TGF- $\beta$ 1与肿瘤的发生发展的关系较为密切<sup>[5,10]</sup>。TGF- $\beta$ 1激活后通过多种途径发挥作用,包括Smad(drosophila mothers against decapentaplegic protein, Smad)依赖性、非Smad依赖性 & 非受体依赖性等途径,其中TGF- $\beta$ 1/Smads信号通路是TGF- $\beta$ 1发挥生物学功能最重要的途径之一。

最初,人们发现TGF- $\beta$ 在表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)存在的情况下,可以诱导正常大鼠肾脏纤维母细胞的增殖,因此被描述为一种细胞因子,此后又相继发现了他在多种细胞中复杂多样的生物学功能<sup>[6]</sup>。在上皮细胞的研究中发现,TGF- $\beta$ 1对上皮细胞生长增殖起抑制作用,因此被认为是一种肿瘤抑制因子<sup>[11]</sup>;然而,在肿瘤细胞中,TGF- $\beta$ 1的表达升高则促进恶性肿瘤的进展<sup>[12]</sup>。其具体机制尚不完全明确,可从两方面分析:一方面,TGF- $\beta$ 1可作

用于肿瘤基质细胞并抑制局部免疫细胞而促进肿瘤的发展;另一方面,部分肿瘤细胞已经逃避TGF- $\beta$ 1的抑制作用而表现恶性进展的特点<sup>[13]</sup>。

## 1.2 TGF- $\beta$ 1的受体

**1.2.1 TGF- $\beta$ 1受体的分类:** TGF- $\beta$ 1受体属于丝氨酸/苏氨酸激酶家族成员,人类基因组编码7种I型转化生长因子- $\beta$ 受体(transforming growth factor-beta type I receptor, TGFBR I),即ALK1-7(activin receptor-like kinase1-7);以及5种II型转化生长因子 $\beta$ 受体(TGFBR II): TGFBR II、活化素受体IIa(activin receptor type IIa),活化素受体IIb(activin receptor type IIb),骨形态发生蛋白受体II(bone morphogenetic protein type II receptor)和抗缪勒氏激素受体II(anti-müllerian hormone receptor type II)<sup>[1,14]</sup>。此外,还有TGF- $\beta$ 1辅助性受体(又称为TGFBR III),是3种膜受体中数量最多的一种,包括endoglin(CD105)、 $\beta$ -多糖(betaglycan)以及CD109等多种类型<sup>[15]</sup>。通常,辅助性受体不能直接介导TGF- $\beta$ 1信号的跨膜转运,但是他们可通过调节配体与受体的亲和力、活化受体的内化途径以及功能受体的激活等多种途径而影响TGF- $\beta$ 1信号通路的功能发挥<sup>[15]</sup>。

**1.2.2 TGFBR II与TGFBR I的结构及功能:** TGFBR II定位于人类基因组3p22,成熟的TGFBR II (70/80 kDa)是一种跨膜受体,胞外部分是含12个半胱氨酸的配体结合区,中间是跨膜疏水区,胞内是丝氨酸/苏氨酸激酶活性区,靠近C-末端是由22个丝氨酸/苏氨酸构成的短尾结构,此短尾结构的存在使得TGFBR II可自我激活。TGFBR II可直接与配体结合,再与TGFBR I形成受体复合物,TGFBR II自身磷酸化后通过转磷酸化激活TGFBR I,随后,激活的受体复合物可通过依赖Smad和非依赖Smad的途径发挥生物学作用<sup>[12,16]</sup>。研究表明,TGFBR II在多种肿瘤疾病中表达缺失或下降,重新表达后可抑制肿瘤的发生,因此被认为是一种抑癌基因<sup>[5,17]</sup>。在低分化、高转移、恶性程度高的肝癌细胞株中,TGFBR II在mRNA及蛋白水平都明显低于低转移的肝癌细胞株,因此,TGFBR II表达缺失或下降可能是导致肝癌高侵袭性和转移性的重要原因之一<sup>[18]</sup>。

TGFBR I定位在基因组9q22.33,包括9个外显子共5 600 bp。成熟的TGFBR I大约由500个氨基酸残基构成,包括N-末端的胞外配体结合区域和C-末端的丝氨酸/苏氨酸激酶活性区域,在胞内区域紧靠激酶活性区域的N端侧有一段

## ■相关报道

2011年,Ceballos等研究发现,用TGF- $\beta$ 1处理肝癌细胞可显著抑制细胞增殖并促进肿瘤细胞凋亡;然而,2012年,Morris等却发现敲除p53基因所诱导的小鼠肝癌模型中,TGF- $\beta$ 1信号通路可促进肿瘤的形成。

高度保守的特异性SGSGSG序列, 称为GS区<sup>[3,14]</sup>. 与BMPs不同, TGF- $\beta$ 1和activin与TGFBR II有很高亲和力, 但是不能和TGFBR I 直接作用, 需要激活的TGFBR II通过转磷酸化TGFBR I 的GS区才能将其激活, 受体复合物中TGFBR I 决定信号通路的性质. 在肝癌细胞株HLE和HLF的研究中发现, TGFBR I 激酶抑制剂LY2109761通过两种途径减少肿瘤血管的形成从而限制肝癌的发生发展: (1)减少血管的数目和弯曲度, 这两者是肿瘤汲取氧气和疏散药物的形态学基础; (2)阻断微环境中肿瘤与机体的相互作用<sup>[19]</sup>. 此外, 在鸡胚模型中也同样发现LY2109761对肿瘤生长、侵袭和转移的抑制作用<sup>[20,21]</sup>. TGFBR I 异常在肝癌中报道很少, 其保守稳定的性质给药物靶向治疗提供了保障, 此类研究也为临床靶向药物的研发提供了新思路.

通常, 信号跨膜转导过程中, TGF- $\beta$ 1需要先与TGFBR II 结合形成复合物, TGFBR I 才能与复合物中的TGFBR II 结合形成受体杂聚肽, 在某些情况下, 受体杂聚肽的形成也可不依赖于配体TGF- $\beta$ 1<sup>[22]</sup>. 激活的TGFBR I 可磷酸化Smad2、Smad3, 随后与Smad4形成Smad2/3/4复合物, 进入细胞核对靶基因的转录进行调节<sup>[23]</sup>. 此外, TGF- $\beta$ 1还通过非Smad依赖的信号通路发挥作用, 包括ERK(extracellular-regulated kinase)途径、MAPK(mitogen-activated protein kinase)途径、Rho GTP酶(ras homologous oncogenes-like guanosine triphosphate phosphohydrolase)途径、NF- $\kappa$ B(nuclear factor kappa B)途径以及PI3K/AKT(phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B)通路等<sup>[9,24,25]</sup>.

1.2.3 TGF- $\beta$ 1辅助性受体在TGF- $\beta$ 1信号通路中的作用: CD105分膜结合性和可溶性endoglin两种. 膜结合性endoglin由658个氨基酸组成, 是分子量为180 kDa的同型二聚体结构, 包括胞外区域、跨膜区域及胞质区域3个部分<sup>[1]</sup>. 此外, 根据胞内区域的大小可将endoglin分为L-endoglin和S-endoglin, 两种亚型的区别在于前者胞内部分有47个氨基酸残基, 而后者仅有14个<sup>[26]</sup>. 在大多数组织中, L-endoglin亚型是endoglin的主要存在形式, 其胞内部分含有多个丝氨酸/苏氨酸残基, 可与TGFBR I -TGFBR II 受体复合物结合而被激活, 在血管形成及血管重塑方面起重要作用. 在激活的肿瘤血管上皮细胞中, endoglin的表达含量显著升高, 对肿瘤血管的生成起促进作用, 因此有人认为其可作为分析血管的生成或者作

为肿瘤微血管密度(microvessel density, MVD)标志物<sup>[27]</sup>. 此外, endoglin在肿瘤细胞的增殖、黏附及迁徙等方面也起到一定作用<sup>[28]</sup>. 但是, endoglin对肿瘤的调节作用具体机制尚不清楚, 可能是通过TGF- $\beta$ 依赖性信号通路, 也可能是通过尚不完全清楚的非TGF- $\beta$ 依赖性信号通路而发挥作用<sup>[27]</sup>. 可溶性endoglin是膜结合性endoglin胞外部分被蛋白酶水解后得到的游离片段, 他可与TGF- $\beta$ 超家族的多种配体结合并阻断配体与功能受体的有效结合, 从而对TGF- $\beta$ 信号通路抑制肿瘤血管生成的功能起到负向调节作用<sup>[29]</sup>. 肝癌是一种富含血管的肿瘤, 研究发现肝癌组织中CD105在mRNA和蛋白水平都明显高于正常肝组织, 因此, CD105不但可以充当肝癌血管生成的生物标志物还可以作为肝癌血管生成方面的基因治疗靶点<sup>[30]</sup>.

$\beta$ -多糖是TGFBR III的另一种重要形式, 其基因定位在1p31-32, 包括16个外显子和2个启动子<sup>[31]</sup>. 作为辅助性受体,  $\beta$ -多糖可直接与TGF- $\beta$ 1-3结合, 并且提高TGF- $\beta$ 1与TGFBR II 的亲和力, 从而激活Smad依赖性信号通路. 然而, 最近研究表明, 在TGFBR II 缺失的情况下, TGF- $\beta$ 2也可通过TGFBR III/TGFBR I 复合物激活非Smad依赖性的TRAF6/TAK1/p38-MAPK信号通路, 进而抑制神经嵴起源的细胞增殖, 从而导致腭裂的发生<sup>[32]</sup>. 基于 $\beta$ -多糖在TGF- $\beta$ 1信号通路中的功能以及在肿瘤生物学上的监视上皮表型变化、抑制肿瘤和转移等作用,  $\beta$ -多糖通常被认为是一种肿瘤抑制因子<sup>[31]</sup>. 目前尚无关于TGFBR III突变的报道, 但是在某些恶性肿瘤中发现有TGFBR III区域的染色体丢失.

## 2 TGF- $\beta$ 1及TGFBR II 在肝癌中的作用

2.1 TGF- $\beta$ 1在肝癌中的作用 肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是一种富含血管的实体性肿瘤, 全世界每年约有75万新发肝癌患者, 并约有70万患者死于肝癌<sup>[33]</sup>. 肝癌的发生是一种多因素、多环节的复杂病理过程, 多种细胞因子及信号通路可相互作用在肝癌的发生发展中发挥重要作用. 肝癌的治疗受到很大限制, 仅30%的患者可以接受手术切除和肝脏移植等有效治疗手段, 即便如此, 这部分患者的5年复发率也高达60%-70%<sup>[34]</sup>. 因此, 寻求其他有效的分子水平的治疗方法成为肝癌研究的新重点. 研究表明, TGF- $\beta$ 1在多种实体肿瘤晚期如肝癌<sup>[18]</sup>, 肺腺癌<sup>[35]</sup>、结肠癌<sup>[36]</sup>、乳腺癌<sup>[3]</sup>等表达量上升, 通

### ■创新盘点

本文就TGF- $\beta$ 1及其受体的结构、功能以及在肝癌方面的研究进行综述, 比较全面地阐述TGF- $\beta$ 1信号通路的跨膜转导机制以及其在肝癌发生发展中的作用.

### ■应用要点

本文总结了TGF- $\beta$ 1及多种受体的结构和功能,并阐述近年来其在肝癌方面的研究进展,使读者对TGF- $\beta$ 1信号通路有一个基础了解,对今后研究TGF- $\beta$ 1信号通路在肿瘤方面的作用机制有一定指导作用。

过作用于肿瘤细胞本身、局部免疫细胞、肿瘤基质细胞或者肿瘤血管可能是TGF- $\beta$ 1发挥肿瘤调节作用的主要途径。在正常肝组织中, TGF- $\beta$ 1由间质细胞合成分泌,然而在病理条件下肝癌细胞也可以表达TGF- $\beta$ 1,从而导致TGF- $\beta$ 1的异常升高<sup>[37]</sup>。TGF- $\beta$ 1信号通路的异常改变在肝癌中较为常见, TGF- $\beta$ 1在40%的肝癌中过度表达<sup>[12]</sup>。用2 ng/mL TGF- $\beta$ 1处理肝癌细胞系HepG2和Huh7, 48 h后增殖细胞核抗原PCNA显著下降,而Caspase3、细胞色素C则明显升高,并且IFN- $\alpha$ 2b可增强此效应,说明TGF- $\beta$ 1/Smad信号通路可抑制肿瘤细胞增殖,促进肿瘤细胞凋亡<sup>[23]</sup>。另有研究发现, CD4+CD25+T细胞(Treg细胞)与肝癌的恶性进展密切相关,在肝癌患者体内Treg细胞数量升高,并且肿瘤微环境中Treg细胞数量明显高于外周血<sup>[38,39]</sup>。Treg细胞具有潜在免疫调节作用,在免疫耐受调节中起重要作用: Treg含量不足可引起自身免疫性疾病,然而过多Treg细胞则破坏机体抗菌抗肿瘤等免疫反应<sup>[40]</sup>。FoxP3(叉头型转录因子3)对于Treg细胞功能和产生起着关键性的作用,然而TGF- $\beta$ 1/Smad信号通路又是调节FoxP3转录表达的重要途径之一,因此, TGF- $\beta$ 1/Smad途径对Treg细胞功能的维持不可或缺。近来的研究也表明, TGF- $\beta$ 1可刺激CD4+T细胞向CD4+CD25+Treg细胞转化并维持其功能, TGF- $\beta$ 1通过促进Treg细胞的产生从而抑制机体的抗肿瘤免疫反应,导致肿瘤的恶性进展<sup>[38,39,41]</sup>。因此,肝癌患者体内缺少有效的抗肿瘤免疫不是因为机体免疫能力低下,可能是由于在TGF- $\beta$ 1的存在下,肝癌相关抗原刺激CD4+T细胞向CD4+CD25+ Treg细胞转化而抑制抗肿瘤免疫的缘故。

TGF- $\beta$ 1也可以作用于肿瘤细胞及基质细胞从而促进肿瘤的发生和发展:一方面, TGF- $\beta$ 1可刺激肿瘤细胞自身分泌有丝分裂因子而促进肿瘤的增殖生长;另一方面,他还可通过诱导上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)过程而促进肿瘤的转移和侵袭<sup>[27,42]</sup>。在EMT过程中,上皮细胞逐渐失去细胞极性和细胞间的黏附性,并且获得运动和侵袭的能力,这一过程在纤维化疾病及恶性肿瘤的发生发展中起重要作用<sup>[27,43]</sup>。此外,在TGF- $\beta$ 的3种亚型中, TGF- $\beta$ 1是血管壁重建过程中的重要细胞因子之一<sup>[44,45]</sup>。因此, TGF- $\beta$ 1对于富含血管的肝癌的恶性进展也起到了非常重要的作用。

2.2 TGFBR II在肝癌中的作用 TGFBR II是

TGF- $\beta$ 1信号转导过程中的重要组分,他的功能改变会显著影响TGF- $\beta$ 1信号通路的功能发挥。TGFBR II在肝癌中的表达水平存在争议,有研究表明肝癌组织中TGFBR II含量与癌周正常肝组织没有差别<sup>[46]</sup>,但也有人认为他在37%-70%的肝癌中表达下降<sup>[12]</sup>。运用免疫组织化学方法(IHC)检测肝癌组织病理切片发现TGFBR II在25%的患者体内表达下降,并且肝癌在这些患者中表现出低分化、高门静脉侵袭、高肝内转移以及无瘤生存期较短等特点<sup>[18]</sup>。此外,酪氨酸激酶受体C(TrkC)可通过与TGFBR II结合而抑制TGF- $\beta$ 1信号通路功能发挥,并促进肿瘤的发生、侵袭和转移<sup>[47]</sup>。因此,认为TGFBR II的缺失或下调与肝癌的恶性转化及复发转移密切相关。此外, TGF- $\beta$ 1信号通路对肿瘤的调节作用还取决于肿瘤的遗传背景,某些特殊基因的突变也可影响此信号通路的功能发挥<sup>[12]</sup>。甲胎蛋白(alpha-fetoprotein, AFP)在70%以上的HCC患者体内含量上升,与HCC的发生发展以及转移复发关系密切,被广泛应用于临床作为肿瘤标志物。AFP是TGF- $\beta$ 1信号通路的靶基因之一,研究表明AFP转录调节需要TGFBR II与p53共同存在,因此,即使TGFBR II表达正常, P53的缺失也会影响TGFBR II肿瘤抑制作用的发挥<sup>[12,48,49]</sup>。在小鼠肝癌模型的研究中发现,在TGF- $\alpha$ 过表达的情况下, TGF- $\beta$ 1信号通路对肿瘤的抑制作用主要体现在抑制细胞增殖,而促进细胞凋亡的作用并不明显<sup>[50]</sup>。因此,在TGF- $\alpha$ 水平较高时, TGFBR II的表达缺失主要引起细胞的过度增殖而导致肝癌的发生。

### 3 结论

TGF- $\beta$ 1在多种恶性肿瘤患者体内表达上调,尤其在肿瘤微环境中水平更高。一方面,可能是肿瘤细胞自身的细胞因子促进癌周组织释放TGF- $\beta$ 1;另一方面,也可能是TGF- $\beta$ 1的受体表达含量下降,下游信号转导受阻,转录调节功能缺失等原因导致机体反应性增加TGF- $\beta$ 1的表达有关。TGFBR II在HCC中的表达水平尚存在争议,但是近期多项研究都表明, TGFBR II的下调对于肝癌的恶性进展以及复发转移有着密切关系。对于TGFBR II表达缺失引起HCC恶性进展的具体机制尚不明确,有学者认为在TGFBR II表达下降的HCC中,一种不依赖受体的TGF- $\beta$ 通路JNK-SMAD3在肝癌的进展过程中起主导作用<sup>[51]</sup>,除此之外,是否有其他的通路参与此过程,

有待进一步研究。

TGF- $\beta$ 1信号转导有多种途径, 涉及多种成分, 对于肿瘤的调节机制也及其复杂, 并且机体内各种信号通路形成强大的信号转导网络。通路间相互作用、相互影响, 从而对机体的生长发育和病理生理过程进行调节。因此, TGF- $\beta$ 1信号通路并不是独立发挥作用的, 对于他的研究有待进一步完善, 从而为肿瘤的基因治疗提供理论依据。

#### 4 参考文献

- Zakrzewski PK, Cygankiewicz AI, Mokrosiński J, Nowacka-Zawisza M, Semczuk A, Rechberger T, Krajewska WM. Expression of endoglin in primary endometrial cancer. *Oncology* 2011; 81: 243-250
- Guilloton F, Jean C, de Thonel A, Laurent G, Quillet-Mary A. Granzyme B induction signalling pathway in acute myeloid leukemia cell lines stimulated by tumor necrosis factor alpha and Fas ligand. *Cell Signal* 2007; 19: 1132-1140
- Moore-Smith L, Pasche B. TGFBR1 signaling and breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2011; 16: 89-95
- Zhong Z, Carroll KD, Policarpio D, Osborn C, Gregory M, Bassi R, Jimenez X, Prewett M, Liebisich G, Persaud K, Burtrum D, Wang S, Surguladze D, Ng S, Griffith H, Balderes P, Doody J, Schwartz JD, Yousoufian H, Rowinsky EK, Ludwig DL, Witte L, Zhu Z, Wu Y. Anti-transforming growth factor beta receptor II antibody has therapeutic efficacy against primary tumor growth and metastasis through multieffects on cancer, stroma, and immune cells. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 1191-1205
- Lampropoulos P, Zizi-Sermpetzoglou A, Rizos S, Kostakis A, Nikiteas N, Papavassiliou AG. TGF-beta signalling in colon carcinogenesis. *Cancer Lett* 2012; 314: 1-7
- Lin HY, Wang XF, Ng-Eaton E, Weinberg RA, Lodish HF. Expression cloning of the TGF-beta type II receptor, a functional transmembrane serine/threonine kinase. *Cell* 1992; 68: 775-785
- Bissell DM, Roulot D, George J. Transforming growth factor beta and the liver. *Hepatology* 2001; 34: 859-867
- 王秀梅, 刘成敏, 张成仁, 谢晓华, 徐旭光, 王玲, 杨宝峰. TGF- $\beta$ /Smads信号传导通路与肿瘤关系的研究. *现代肿瘤医学* 2009; 17: 1568-1571
- Caraci F, Spampinato S, Sortino MA, Bosco P, Battaglia G, Bruno V, Drago F, Nicoletti F, Copani A. Dysfunction of TGF- $\beta$ 1 signaling in Alzheimer's disease: perspectives for neuroprotection. *Cell Tissue Res* 2012; 347: 291-301
- Chen Y, Yu G, Yu D, Zhu M. PKC $\alpha$ -induced drug resistance in pancreatic cancer cells is associated with transforming growth factor-beta1. *J Exp Clin Cancer Res* 2010; 29: 104
- Derynck R, Zhang YE. Smad-dependent and Smad-independent pathways in TGF-beta family signaling. *Nature* 2003; 425: 577-584
- Morris SM, Baek JY, Koszarek A, Kannurn S, Knoblaugh SE, Grady WM. Transforming growth factor-beta signaling promotes hepatocarcinogenesis induced by p53 loss. *Hepatology* 2012; 55: 121-131
- Bierie B, Stover DG, Abel TW, Chytil A, Gorska AE, Aakre M, Forrester E, Yang L, Wagner KU, Moses HL. Transforming growth factor-beta regulates mammary carcinoma cell survival and interaction with the adjacent microenvironment. *Cancer Res* 2008; 68: 1809-1819
- Shi Y, Massagué J. Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell* 2003; 113: 685-700
- Bizet AA, Liu K, Tran-Khanh N, Saksena A, Vorstenbosch J, Finnson KW, Buschmann MD, Philip A. The TGF- $\beta$  co-receptor, CD109, promotes internalization and degradation of TGF- $\beta$  receptors. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1813: 742-753
- Caraci F, Battaglia G, Bruno V, Bosco P, Carbonaro V, Giuffrida ML, Drago F, Sortino MA, Nicoletti F, Copani A. TGF- $\beta$ 1 pathway as a new target for neuroprotection in Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther* 2011; 17: 237-249
- Yamamoto N, Imai J, Watanabe M, Hiroi N, Sugano S, Yoshino G. Restoration of transforming growth factor-beta type II receptor reduces tumorigenicity in the human adrenocortical carcinoma SW-13 cell line. *Horm Metab Res* 2006; 38: 159-166
- Mamiya T, Yamazaki K, Masugi Y, Mori T, Effendi K, Du W, Hibi T, Tanabe M, Ueda M, Takayama T, Sakamoto M. Reduced transforming growth factor-beta receptor II expression in hepatocellular carcinoma correlates with intrahepatic metastasis. *Lab Invest* 2010; 90: 1339-1345
- Mazzocca A, Fransvea E, Lavezzari G, Antonaci S, Giannelli G. Inhibition of transforming growth factor beta receptor I kinase blocks hepatocellular carcinoma growth through neo-angiogenesis regulation. *Hepatology* 2009; 50: 1140-1151
- Fransvea E, Mazzocca A, Santamato A, Azzariti A, Antonaci S, Giannelli G. Kinase activation profile associated with TGF- $\beta$ -dependent migration of HCC cells: a preclinical study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 68: 79-86
- Fransvea E, Mazzocca A, Antonaci S, Giannelli G. Targeting transforming growth factor (TGF)- $\beta$ RI inhibits activation of  $\beta$ 1 integrin and blocks vascular invasion in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009; 49: 839-850
- Li X, Liu B, Xiao J, Yuan Y, Ma J, Zhang Y. Roles of VEGF-C and Smad4 in the lymphangiogenesis, lymphatic metastasis, and prognosis in colon cancer. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 2001-2010
- Ceballos MP, Parody JP, Alvarez Mde L, Ingaramo PI, Carnovale CE, Carrillo MC. Interferon- $\alpha$ 2b and transforming growth factor- $\beta$ 1 treatments on HCC cell lines: Are Wnt/ $\beta$ -catenin pathway and Smads signaling connected in hepatocellular carcinoma? *Biochem Pharmacol* 2011; 82: 1682-1691
- Zhang YE. Non-Smad pathways in TGF-beta signaling. *Cell Res* 2009; 19: 128-139
- Li J, Wang J, Zou Y, Zhang Y, Long D, Lei L, Tan L, Ye R, Wang X, Zhao Z. The influence of delayed compressive stress on TGF- $\beta$ 1-induced chondrogenic differentiation of rat BMSCs through Smad-dependent and Smad-independent pathways. *Biomaterials* 2012; 33: 8395-8405
- Pérez-Gómez E, Eleno N, López-Novoa JM, Ramírez JR, Velasco B, Letarte M, Bernabéu C, Quintanilla M. Characterization of murine S-endoglin isoform and its effects on tumor development. *Oncogene* 2005; 24: 4450-4461

#### ■名词解释

Smad蛋白: 一种胞内信使, 可介导TGF- $\beta$ 1信号从细胞膜受体到细胞核的传导。在细胞核内, 活化的smad蛋白可调节TGF- $\beta$ 1信号通路的靶基因转录。至今, 已发现至少9种smad蛋白, 根据功能可分为活化型、共同通路型和抑制型3类。

## ■同行评价

论文选题很好, 有一定的新颖性, 组织结构也比较合理, 对读者有一定参考价值.

- 27 Pérez-Gómez E, Del Castillo G, Juan Francisco S, López-Novoa JM, Bernabéu C, Quintanilla M. The role of the TGF- $\beta$  coreceptor endoglin in cancer. *Scientific World Journal* 2010; 10: 2367-2384
- 28 Fonsatti E, Nicolay HJ, Altomonte M, Covre A, Maio M. Targeting cancer vasculature via endoglin/CD105: a novel antibody-based diagnostic and therapeutic strategy in solid tumours. *Cardiovasc Res* 2010; 86: 12-19
- 29 Hawinkels LJ, Kuiper P, Wiercinska E, Verspaget HW, Liu Z, Pardali E, Sier CF, ten Dijke P. Matrix metalloproteinase-14 (MT1-MMP)-mediated endoglin shedding inhibits tumor angiogenesis. *Cancer Res* 2010; 70: 4141-4150
- 30 Yu D, Zhuang L, Sun X, Chen J, Yao Y, Meng K, Ding Y. Particular distribution and expression pattern of endoglin (CD105) in the liver of patients with hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2007; 7: 122
- 31 Gatza CE, Oh SY, Blobe GC. Roles for the type III TGF-beta receptor in human cancer. *Cell Signal* 2010; 22: 1163-1174
- 32 Iwata J, Hacia JG, Suzuki A, Sanchez-Lara PA, Urata M, Chai Y. Modulation of noncanonical TGF- $\beta$  signaling prevents cleft palate in Tgfbr2 mutant mice. *J Clin Invest* 2012; 122: 873-885
- 33 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90
- 34 Llovet JM. Updated treatment approach to hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2005; 40: 225-235
- 35 Xu CC, Wu LM, Sun W, Zhang N, Chen WS, Fu XN. Effects of TGF- $\beta$  signaling blockade on human A549 lung adenocarcinoma cell lines. *Mol Med Report* 2011; 4: 1007-1015
- 36 Liu XQ, Rajput A, Geng L, Ongchin M, Chaudhuri A, Wang J. Restoration of transforming growth factor-beta receptor II expression in colon cancer cells with microsatellite instability increases metastatic potential in vivo. *J Biol Chem* 2011; 286: 16082-16090
- 37 Rossmanith W, Schulte-Hermann R. Biology of transforming growth factor beta in hepatocarcinogenesis. *Microsc Res Tech* 2001; 52: 430-436
- 38 Feng X, Li B, Ye H, Long D. Increased frequency of CD4+CD25(high)FoxP3+ regulatory T cells in patients with hepatocellular carcinoma. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2011; 59: 309-314
- 39 Yang XH, Yamagiwa S, Ichida T, Matsuda Y, Sugahara S, Watanabe H, Sato Y, Abo T, Horwitz DA, Aoyagi Y. Increase of CD4+ CD25+ regulatory T-cells in the liver of patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2006; 45: 254-262
- 40 Grant C, Oh U, Yao K, Yamano Y, Jacobson S. Dysregulation of TGF-beta signaling and regulatory and effector T-cell function in virus-induced neuro-inflammatory disease. *Blood* 2008; 111: 5601-5609
- 41 Thomas DA, Massagué J. TGF-beta directly targets cytotoxic T cell functions during tumor evasion of immune surveillance. *Cancer Cell* 2005; 8: 369-380
- 42 Giannelli G, Fransvea E, Marinosci F, Bergamini C, Colucci S, Schiraldi O, Antonaci S. Transforming growth factor-beta1 triggers hepatocellular carcinoma invasiveness via alpha3beta1 integrin. *Am J Pathol* 2002; 161: 183-193
- 43 Thiery JP, Acloque H, Huang RY, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease. *Cell* 2009; 139: 871-890
- 44 Grainger DJ. Transforming growth factor beta and atherosclerosis: so far, so good for the protective cytokine hypothesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 399-404
- 45 Ji GZ, Wang XH, Miao L, Liu Z, Zhang P, Zhang FM, Yang JB. Role of transforming growth factor-beta1-smad signal transduction pathway in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 644-648
- 46 Abou-Shady M, Baer HU, Friess H, Berberat P, Zimmermann A, Graber H, Gold LL, Korc M, Büchler MW. Transforming growth factor betas and their signaling receptors in human hepatocellular carcinoma. *Am J Surg* 1999; 177: 209-215
- 47 Jin W, Yun C, Kwak MK, Kim TA, Kim SJ. TrkC binds to the type II TGF-beta receptor to suppress TGF-beta signaling. *Oncogene* 2007; 26: 7684-7691
- 48 Wilkinson DS, Tsai WW, Schumacher MA, Barton MC. Chromatin-bound p53 anchors activated Smads and the mSin3A corepressor to confer transforming-growth-factor-beta-mediated transcription repression. *Mol Cell Biol* 2008; 28: 1988-1998
- 49 Wilkinson DS, Ogden SK, Stratton SA, Piechan JL, Nguyen TT, Smulian GA, Barton MC. A direct intersection between p53 and transforming growth factor beta pathways targets chromatin modification and transcription repression of the alpha-fetoprotein gene. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 1200-1212
- 50 Baek JY, Morris SM, Campbell J, Fausto N, Yeh MM, Grady WM. TGF-beta inactivation and TGF-alpha overexpression cooperate in an in vivo mouse model to induce hepatocellular carcinoma that recapitulates molecular features of human liver cancer. *Int J Cancer* 2010; 127: 1060-1071
- 51 Murata M, Matsuzaki K, Yoshida K, Sekimoto G, Tahashi Y, Mori S, Uemura Y, Sakaida N, Fujisawa J, Seki T, Kobayashi K, Yokote K, Koike K, Okazaki K. Hepatitis B virus X protein shifts human hepatic transforming growth factor (TGF)-beta signaling from tumor suppression to oncogenesis in early chronic hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49: 1203-1217

编辑 翟欢欢 电编 鲁亚静