

TGF- β_1 在宫颈癌中的研究进展

黄 花¹,徐冬冬²,章丽霞²

(1.四川省南充精神卫生中心老年疾病科,四川 南充 637000;

2.川北医学院法医学系,四川 南充 637000)

摘 要:转化生长因子 β_1 在宫颈癌发生及发展中表现出双重作用。TGF- β_1 既可抑制宫颈癌生长又能通过多种机制促进其侵袭和转移。本文将对其在宫颈癌中的可能致病机制及相关研究进行综述。

关键词:TGF- β_1 ; 宫颈癌; 信号传导通路; 细胞因子

中图分类号:R737.33

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2018.12.011

文章编号:1006-1959(2018)12-0031-04

Research Progress of TGF- β_1 in Cervical Cancer

HUANG Hua¹,XU Dong-dong²,ZHANG Li-xia²

(1.Department of Geriatrics,Nanchong Mental Health Center,Nanchong 637000,Sichuan,China;

2.Department of Forensic Medicine,North Sichuan Medical College,Nanchong 637000,Sichuan,China)

Abstract:Transforming growth factor β_1 has a dual role in the occurrence and development of cervical cancer.TGF- β_1 can inhibit the growth of cervical cancer and promote its invasion and metastasis through a variety of mechanisms.This article will review its possible pathogenic mechanism and related research in cervical cancer.

Key words:TGF- β_1 ;Cervical cancer;Signaling pathway;Cytokines

宫颈癌(cervical cancer)是一种常见的妇科肿瘤,是继乳腺癌之后居第二位的恶性肿瘤,是严重危害妇女健康的疾病之一。转化生长因子 β_1 (transforming growth factor beta1,TGF- β_1)是一种多功能的细胞因子,除了对细胞的增殖、分化起双重调节作用外,还在血管生成、免疫抑制、细胞外基质形成和肿瘤的发生中发挥重要作用。研究表明^[1-4],TGF- β_1 是宫颈癌发生发展过程中的关键细胞因子之一。感染高危型人类乳头瘤病毒(human papilloma virus,HPV)后,细胞生长增殖失控及细胞凋亡异常。同时,TGF- β_1 调节作用失常可能促进宫颈癌的细胞增殖、浸润生长及淋巴结转移,以及TGF- β /Smads信号传导通路任一环节细微改变都可能导致宫颈癌进行性发展。本文综述TGF- β_1 在宫颈癌形成、发生及发展中的机制,以及TGF- β_1 在宫颈癌防治方面的临床应用前景。

1 TGF- β_1 与宫颈癌的关系

1.1 TGF- β_1 的提出及生物学作用 TGF- β_1 属转化生长因子 β (transforming growth factors- β ,TGF- β)超家族,由Derynck于1978年从小鼠肉瘤病毒转化

的3T3细胞无血清培养液中分离得到的,由于能使正常成纤维细胞的表现类型发生转换,故由Moses等于1981年命名为转化生长因子 β_1 。TGF- β 超家族在哺乳动物中包括三种亚型TGF- β_1 、 β_2 、 β_3 ,三者生物学作用相似,其中TGF- β_1 含量最高,且是哺乳动物中与肿瘤发生最密切的亚型^[5]。TGF- β_1 在肿瘤发生、发展和防治中有着重要的作用。

TGF- β_1 为25 kDa的二聚体多肽,主要在内皮细胞、血细胞、结缔组织细胞和上皮细胞中表达,是一种多功能的细胞因子,具有调节细胞增殖、分化和凋亡等多种生物活性。它还具有刺激肿瘤血管生成、侵袭、转移、对宿主免疫抑制以及使肿瘤生长加速等多种作用。它对细胞的增殖、分化起双重调节作用,在生理状态下,对细胞增殖、分化、迁移、血管生成、免疫监视等起重要的负性调节作用^[6];而在肿瘤中,TGF- β_1 却表现出双重作用,在肿瘤早期,TGF- β_1 可抑制肿瘤生长,启动细胞分化并诱导凋亡,随着肿瘤的进展,TGF- β_1 则可通过多种机制促进肿瘤的侵袭和转移^[7]。TGF- β_1 是强烈的趋化因子,可吸引巨噬细胞和成纤维细胞,并释放成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor,FGF)、血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor,PDGF)和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α ,TNF α)等多种血管活性因子,促使血管生成,导致肿瘤转移。

1.2 宫颈癌的形成机制 高危型HPV游离DNA能诱导宿主染色体出现不稳定性并出现病毒整合,一

基金项目:1.四川省教育厅资助课题(编号:12ZB225);2.四川省基层卫生事业发展研究中心(编号:SWFZ16-Z-46)

作者简介:黄花(1982.9-),女,河北衡水人,硕士,主治医师,研究方向:老年医学,基层健康教育,宫颈癌

通讯作者:章丽霞(1977.6-),女,甘肃涇川人,硕士,副教授,研究方向:妇科肿瘤学研究

旦 HPV 基因整合到宿主细胞 DNA 上,HPV 的主要转化蛋白 E6、E7 表达失控,E6 通过泛素化途径与抑癌蛋白 P53 结合,使其失活、降解,丧失与促凋亡蛋白 bax 的促进区域和抑制凋亡蛋白 bcl-2 调节区域的结合能力,从而抑制凋亡,使细胞过度增殖导致宫颈癌的发生。E7 能与非磷酸化抑癌蛋白 pRb 优先结合,使 pRb 与转录因子 E2F 复合物解离,过量游离的 E2F 上调靶基因转录活性,引起细胞增殖失控。同时,E6 可激活端粒酶活性,而端粒酶对延长细胞寿命起重要作用^[8]。然而,在感染 HPV 的妇女中,只有少数发展为宫颈癌,说明还有其它涉及肿瘤发生的因素改变,这个过程的分子机制之一就是逃逸 TGF- β_1 的生长控制^[9]。在正常宫颈上皮不典型增生 1 到 3 度的转化中,TGF- β_1 的表达呈下降趋势,而在宫颈癌细胞中 TGF- β_1 呈过度表达。这说明 TGF- β_1 在宫颈癌形成进程中具双重作用,TGF- β_1 表达量的改变是 HPV 感染后宫颈癌的重要致病机制。

2 TGF- β_1 在宫颈癌发生发展过程中的作用

2.1 TGF- β /Smads 信号传导通路 TGF- β 家族信号转导时,首先其配体与细胞膜上的 TGF- β 受体结合。TGF- β 的受体(TGF- β receptor,T β R)包括三种,分别是受体 I、II 和 III。活化的 TGF- β 首先被细胞表面的受体 T β R II 识别并结合,使其构象发生改变,然后被另一受体 T β R I 识别并形成 T β R I - TGF- β - T β R II 异源三聚体,T β R III 在 TGF- β 与受体结合过程中起促进作用。Smad 是对果蝇和线虫的同源基因的产物的统称。Smad 基因编码的蛋白都是 TGF- β 家族的特异性细胞内信号转导分子。根据作用不同,将其分为 3 种类型:受体激活型 Smad(如 Smad1、2、3、5、8、9);共用型 Smad 如(Smad4、10)及抑制型 Smad(如 Smad6、7)。活化的 T β R I 依次磷酸化 Smad2、3 蛋白使其激活,活化的 Smad2、3 蛋白形成同型复合体,并与 Smad4 蛋白结合形成异型复合体,后易位于胞核,直接或通过其它 DNA 结合蛋白间接与靶 DNA 结合,调整其转录活性,对细胞增殖、分化、血管生成等起负性调节和免疫监视作用^[10,11]。同时,抑制型 Smads 蛋白能够阻碍受体介导的 Smad4 蛋白磷酸化,启动受体复合物的泛素化降解,抑制信号传导,从而发挥抑制肿瘤细胞生长的负调控作用,因此在肿瘤早期,TGF- β_1 可抑制肿瘤生长。而肿瘤组织的 TGF- β_1 过度表达和(或)TGF- β /Smads 信号传导通路的紊乱使生长抑制效应减弱或缺失,则在肿瘤后期起促进作用。

除通过激活 Smad 蛋白实现信号转导外,TGF- β 还可通过细胞外信号调节激酶(extracellular regulated kinase,ERK)通路,介导信号由胞浆向胞核传递,参与调节细胞的生长、发育、分化、分裂等多种生理过程,并在细胞的恶性转化中起重要作用。研究表明,部分肿瘤中出现 TGF- β_1 和 ERK 表达升高,且与组织学分级和分期有关^[12-15]。

2.2 TGF- β_1 与宫颈癌的发生发展 感染高危型 HPV 后,转化蛋白 E6 和 E7 下调 P53 和 pRb 等抑癌基因和激活端粒酶活性使子宫颈上皮细胞周期控制下调,使细胞生长增殖失控及凋亡异常^[16-19]。TGF- β /Smads 信号通路中任一环节异常都可引起信号通路紊乱,而使宫颈癌细胞逃逸 TGF- β 介导的生长抑制效应,导致宫颈癌发生发展。Smad4 蛋白在宫颈癌中常呈现低表达或缺失,使 TGF- β /Smads 信号通路的中断或紊乱,减弱了 TGF- β_1 的抑制效应,促进了宫颈癌的生长。宫颈癌 TGF- β_1 过度表达导致 TGF- β 还能诱导血管内皮生长因子的表达间接刺激血管形成利于肿瘤组织存活,另外,TGF- β 诱导金属蛋白酶表达,抑制金属蛋白酶抑制剂的产生,从而形成富含蛋白酶的微环境以利于宫颈癌的浸润与迁移。同时,TGF- β_1 能抑制 T 细胞的增殖和分化,诱导 T 细胞的凋亡,引起免疫抑制从而影响 HPV 感染的清除,并最终导致 HPV 感染相关的子宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia,CIN)和宫颈癌的发生^[20]。因此,TGF- β_1 在宫颈癌发生后的发展过程中又起到了促进作用。

3 TGF- β_1 在宫颈癌治疗中的新进展

TGF- β_1 信号转导通路在宫颈癌的发生、发展及转移过程中可能起着十分重要的作用,因此可能成为宫颈癌基因治疗的靶点。林栋美^[21]发现六味地黄丸可抑制小鼠自发性乳腺癌的生长,其机制可能是与 TGF- β /ERK 信号传导通路有关。TGF- β /ERK 信号转导通路亦与宫颈癌放化疗药物的应用关系密切。Kim 等^[22]发现氯化钴能引起宫颈癌 Hela 细胞中 ERK 的激活从而诱导 Hela 细胞凋亡,而用 ERK 上游特异抑制剂 PD98059 作用于宫颈癌 Hela 细胞时,可以促进氯化钴引起的凋亡。冯春翠等^[23]研究了宫颈癌患者新辅助化疗前后血清和组织中的 TGF- β 、尿激酶型纤溶酶原激活剂细胞表面受体及血管内皮细胞增殖标志物 CD105 表达量的改变,结果显示,联合新辅助化疗的宫颈癌患者临床总有效率和组织学有效率均明显高于单纯放疗的患者,提示上

述指标用于观察新辅助化疗对肿瘤病灶的控制效果。张欣欣^[24]通过基因芯片筛选用于宫颈癌放疗敏感性相关基因时,发现 TGF- β_1 、细胞间粘附分子 3 (intercellular adhesion molecule 3, ICAM-3)、热休克蛋白 27 (heat shock protein 27, HSP27) 3 个基因与宫颈癌放疗敏感性相关,提示联合检测上述 3 个基因可对宫颈癌放疗敏感性进行初步预测。Yuan 等^[25]对潜在 TGF- β_1 结合蛋白 (latent transforming growth factor-beta-1 binding protein-2, LTBP-2) 的基因敲除后,发现能够有效抑制 HeLa 细胞的增殖和迁移,并且影响了包括 MASK、PI3K-AKT 和 P53 等多种肿瘤相关旁路基因的表达,建议将 LTBP-2 作为宫颈癌预后检测指标。杜冬梅^[26]研究发现顺铂联合乳酸杆菌能够有效降低免疫因子 IL-10 和 TGF- β_1 的表达水平,提示两者合用有可能降低肿瘤微环境中免疫抑制效应,从而更高效用于宫颈癌的治疗。同时,针对 TGF- β_1 的治疗还包括给予其对抗物,如中和抗体、可溶性 T β R II 受体、小分子抑制剂以及 siRNA 的应用均已证实明显抑制 TGF- β_1 , 实现抑制 TGF- β_1 在包括宫颈癌在内的肿瘤发生后的促进作用。然而,是否可以长期使用 TGF- β_1 对抗物尚未明确证实。总之,针对 TGF- β_1 过度表达、活性的调节及信号转导通路的阻断在宫颈癌治疗中将存在重要的潜在临床价值。

4 展望

TGF- β 信号通路在宫颈癌形成、发生及发展中关系密切。因此,进一步研究 TGF- β 信号通路的分子机制、与其它细胞因子之间的相互作用及其在宫颈癌发生和侵袭转移中的特异性作用,将会对以 TGF- β 信号转导通路为靶点的宫颈癌治疗起指导意义。

参考文献:

- [1]DR Principe,JA Doll,J Bauer,et al.TGF- β :Duality of Function Between Tumor Prevention and Carcinogenesis [J].J Natl Cancer Inst,2014,106(2):369-385.
- [2]毛敏,蔡留芸,胡建国,等.TGF- β_1 促进人子宫颈癌细胞 Siha 的侵袭、迁移及其机制研究[J].中国细胞生物学学报,2015,37(1):59-65.
- [3]童丹,宋文静.IL-17、IL-6 和 TGF- β_1 在宫颈上皮内瘤变和宫颈癌中的表达及临床意义 [J]. 中国妇幼保健,2014,29(24):3984-3986.
- [4]罗丽丽,程欣,蔡红兵.TGF- β_1 的表达、HPV16 E7 基因多态性与宫颈癌的相关性[J].中国妇幼保健,2014,35(4):507-510.
- [5]周雨晴,金敏,祖旭宇.乳腺癌 TGF- β 信号通路相关转录因

子研究进展[J].中华肿瘤防治杂志,2016,23(15):1041-1048.

- [6]李建,党晓伟,董振花,等.TGF- β_1 、Smad2、CyclinD1 与恶性肿瘤关系的研究进展 [J]. 临床和实验医学杂志,2015,14(2):164-167.
- [7]Xue J,Lin X,Chiu WT,et al.Sustained activation of SMAD3 SMAD4 by FOXM1 promotes TGF- β -dependent cancer metastasis[J].J Clin Invest,2014,124(2):564-579.
- [8]王楠,马蓉,吴建中,等.宫颈癌的发病机制、诊断及治疗进展 [J].中国肿瘤外科杂志,2013,5(2):121-124.
- [9]张慧杰,张淑兰.宫颈癌免疫逃逸的相关机制[J].国际妇产科学杂志,2015,42(1):87-90.
- [10]赵卫华,王燕红,丛敏.TGF- β_1 /Smads 信号通路在肝脏纤维化中的作用研究进展[J].肝脏,2016,21(10):877-879.
- [11]罗和生,占婷,黄晓东.Hedgehog 和 TGF- β /Smads 信号通路与胰腺癌发生发展的关系 [J]. 临床消化杂志,2016,28(4):266-268.
- [12]章丽霞,王宇,张丽华,等.转化生长因子 β_1 和细胞外信号调节激酶 1/2 在冠心病猝死早期心肌缺血中的表达及意义 [J].川北医学院学报,2016,31(6):813-815.
- [13]Suchal K,Malik S,Gamad N,et al.Mangiferin protect myocardial insults through modulation of MAPK TGF- β pathways[J].European Journal of Pharmacology,2016(776):34-43.
- [14]钟华,何芳,胡清华.血管平滑肌细胞中 ERK 通路及 TGF- β_1 /Smad 通路的相互作用[J].疑难病杂志,2014,35(4):507-510.
- [15]Yu D,Li M,Tian Y,et al.Luteolin inhibits ROS-activated MAPK pathway in myocardial ischemia reperfusion injury[J].Life Sci,2015,122:15-25.
- [16]杨丽娟,姚宇峰,严志凌.HPV16 型 E6、E7 变异与宫颈癌发生发展的研究进展[J].现代肿瘤医学,2016,14(11):1829-1832.
- [17]Sun ZR,Lu ZT,Liu JH,et al.Genetic variations of E6 and long control region of human papillomavirus type 16 from patients with cervical lesion in Liaoning,China [J].BMC Cancer,2013,13(1):459-467.
- [18]于露露.HPV16/18E6 癌蛋白、p16/Ki-67 表达与高危型 HPV 持续感染的关系及其在宫颈癌筛查中的应用评估[D].北京协和医学院,2016.
- [19]Kim MS,Bak Y,Park YS,et al.Wogonin induces apoptosis by suppressing E6 and E7 expressions and activating intrinsic signaling pathways in HPV-16 cervical cancer cells[J].Cell Biol Toxicol,2013,29(4):259-272.
- [20]冯望德,伍娇娇.上皮间质转化与宫颈癌的研究进展[J].安徽医学,2013,34(7):1050-1053.
- [21]林栋美.六味地黄丸对小鼠自发性乳腺癌 TGF- β_1 、P-ERK 表达的影响[J].郑州大学学报(医学版),2010,44(3):633-636.
- [22]Kim HJ,Yang SJ,Kim YS,et al.Cobalt chloride-induced apoptosis and extracellular signal-regulated protein kinase activa-

tion in human cervical cancer HeLa cells[J].J Biochem Mol Biol, 2003,36(5):468-474.

[23]冯春翠,徐伏兰,周琦,等.新辅助化疗对宫颈癌患者血清及组织 UPAR、TGF- β 、CD105 水平的影响[J].肿瘤药学,2017,7(3):319-323.

[24]张欣欣.宫颈癌放疗敏感性相关基因的筛选[D].济南大学, 2011.

[25]Yuan R,Huan L,Danmei Zh,et al.LTPB2 acts as a prognostic factor and promotes progression of cervical adenocarcinoma [J].Biochem Mol Biol,2015,7(6):1095-1105.

[26] 杜冬梅. 顺铂联合乳酸杆菌在宫颈癌治疗中对免疫因子 IL-10、TGF- β_1 影响的实验研究[D].河北医科大学,2016.

收稿日期:2018-4-8;修回日期:2018-4-26

编辑/杨倩