

· 综 述 ·

TGF-β信号通路在胶质瘤中的作用及分子机制

程 荆 综述 范燕琴 周 汉 廖芯雨 陈松枫 刘恒健 徐锦祥 陈谦学 审校

【关键词】胶质瘤;TGF-β信号通路;分子机制;治疗

【文章编号】1009-153X(2019)04-0245-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41

胶质瘤是源自神经胶质细胞或其前体的异质性肿瘤,是严重威胁人类健康的常见肿瘤之一,发病率在(0.59~3.69)/10万人,男性多于女性^[1]。其主要发生在大脑,也可能发生在脊髓。根据恶性程度,胶质瘤可分为Ⅰ~Ⅳ级:Ⅰ、Ⅱ级通常分化良好并且预后较好,Ⅲ、Ⅳ级是未分化的或间变性的且预后较差。近30年来,胶质瘤的整体治疗效果未有明显改善,5年生存率很差^[2]。因此,胶质瘤的发病机制、生物学特征和新病因治疗是神经外科领域的热门话题和最迫切需要解决的问题。转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)是一种多功能多肽细胞因子,属于较大的超家族,其中包括TGF-β、骨形态发生蛋白和生长和分化因子,都含有TGF-β超家族的半胱氨酸结的特征性折叠。其经典的传导途径为TGF-β/SMAD途径。几乎所有体内细胞都表达TGF-β及其受体。TGF-β对细胞行为具有多重作用,包括增殖、迁移、侵袭、血管生成和免疫应答。TGF-β表达或信号传导失调涉及多种疾病的发病机制。最近研究表明TGF-β与胶质瘤的致癌功能关系密切,TGF-β在高级别胶质瘤中具有高活性,并且TGF-β活性越高预示着病人预后越差。本文就TGF-β信号通路在胶质瘤中作用的研究进展进行综述。

1 TGF-β信号通路的组成

TGF-β亚家族是一组调节细胞增殖、分化和细胞外基质产生的多效细胞因子^[3]。成熟的TGF-β蛋白与潜伏相关肽和潜伏TGF-β结合蛋白非共价结合。TGF-β作为潜伏的复合物分泌,这种复合物通

过适当的潜伏TGF-β结合蛋白分泌到靶细胞外基质的特定位置^[4]。这种潜伏状态可防止细胞因子在某些生理条件发生之前或到达靶细胞之前引发反应。潜伏TGF-β结合蛋白对于潜在细胞因子的激活和作为TGF-β靶向作用的分子具有重要作用。潜伏蛋白也有助于细胞因子的稳定性,因为游离TGF-β的半衰期约为2 min,而潜伏型则为90 min。TGF-β在潜伏相关肽切割的酶促过程中被激活。

TGF-β通过与Ⅰ型膜受体和Ⅱ型膜受体结合而进行信号转导,诱导其异源寡聚化,随后激活不同的细胞内信号传导途径^[5],这种途径被称为经典的TGF-β/SMAD途径。其信号通路为配体结合Ⅱ型膜受体,然后与Ⅰ型膜受体形成复合物,导致下游效应子SMAD2或SMAD3的磷酸化^[6],然后与SMAD4绑定形成复合物并易位到细胞核中,与其他辅助因子协同作用触发靶基因表达^[7]。除了经典的TGF-β/SMAD途径,TGF-β还可以直接激活非SMAD信号通路,包括丝裂原活化蛋白激酶通路、磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)通路等^[8]。

2 TGF-β对胶质瘤的免疫抑制

在生理条件下,TGF-β是免疫调节剂^[9]。TGF-β在胶质瘤逃避宿主免疫应答中起着至关重要的作用。胶质瘤病人的抗肿瘤反应可能无效,因为大脑中特异性肿瘤抗原和专职抗原呈递细胞丢失。TGF-β₁通过抑制神经胶质瘤细胞、巨噬细胞和小胶质细胞中主要组织相容性复合体Ⅱ类分子的表达增强这种作用。TGF-β₁通过阻断T淋巴细胞分化为细胞毒性T淋巴细胞和CD4⁺细胞,同时抑制它们成熟为Th1或Th2的细胞表型,对免疫系统的所有细胞产生免疫抑制作用。TGF-β₁抑制细胞毒性CD8⁺T细胞亚群的产生,并直接抑制细胞毒性分子如颗粒酶B和穿孔素的表达,而这对淋巴细胞的细胞溶解作

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2019.04.020

作者单位:430060 武汉,武汉大学人民医院神经外科(程 荆、陈谦学);430061 武汉,武汉大学(范燕琴、陈松枫、廖芯雨);266011 山东青岛,青岛大学附属医院神经外科(周 汉、刘恒健、徐锦祥)

通讯作者:陈谦学 E-mail:chenqx666@whu.edu.cn

用至关重要。TGF- β_1 还可以通过下调肿瘤坏死因子- α 、过氧化氢和一氧化氮的产生抑制巨噬细胞的活化,同时增强巨噬细胞产生免疫抑制细胞因子白介素 10。TGF- β_1 降低胶质瘤病人天然杀伤细胞和 CD8⁺ T 细胞表面的活化受体 NKG2D,使其在肿瘤细胞杀伤方面效率降低。总之,TGF- β 可以对几乎所有浸润的免疫细胞产生免疫抑制作用,包括抑制巨噬细胞的活化,抑制 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞的成熟、分化或功能。

3 TGF- β 促进胶质瘤血管生成

血管生成是癌症的标志,因为适当的血液供应对肿瘤生长至关重要。在多形性胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)中,TGF- β 可诱导血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和纤溶酶原激活物抑制剂 1(plasminogen activator inhibitor, PAI-1)表达,促进血管形成。遗传学研究揭示 TGF- β_1 及其受体在胚胎血管组装、血管壁完整性的建立和维持中具有重要作用。在神经胶质瘤中,TGF- β_1 可以作为促进新血管形成的血管生成因子。TGF- β 信号传导刺激 VEGF 的产生以及参与 PAI-1 的产生。最近通过 GBM 新血管的转录组谱发现差异表达的 95 个基因,其中包括 SMADs 靶基因,参与细胞外基质组成的胶原蛋白 I α_2 和胶原蛋白 III α_1 ,以及涉及伤口愈合的纤维连接蛋白 1。此外,胰岛素样生长因子结合蛋白 7 是在肿瘤内皮细胞和血管基底膜中强烈表达的胰岛素生长因子载体,被认为是 GBM 肿瘤血管的生物标志物,并且可以利用特异性抗体靶向分子成像。

4 TGF- β 促进胶质瘤的侵袭

GBM 是一种高度侵袭性肿瘤。肿瘤细胞侵入周围组织是一个复杂的过程,其中整联蛋白发挥着重要作用。整联蛋白又称整合素,是细胞粘附分子,也是膜受体,可以将细胞外基质同细胞内的骨架网络连成一个整体,并激活调节细胞粘附和迁移所需细胞内的传导信号。肿瘤细胞通常通过抑制“抗肿瘤”整合素在其表面重组整合素,同时促进“促肿瘤”整合素在其表面重组整合素。整合素可以通过诱导亮氨酸氨基肽酶的释放来激活 TGF- β ^[10]。胶质瘤细胞 TGF- β 增强整合素 $\alpha_v\beta_3$ 的表达以促进肿瘤迁移。免疫球蛋白超家族的神经细胞粘附分子 L1(neural cell adhesion molecule L1, NCAM-L1)诱导神经胶质瘤侵袭。TGF- β 可以增强 NCAM-L1 的表

达以促进 GBM 侵袭性。此外,研究阐明 TGF- β 可通过上调基质金属蛋白酶和抑制金属蛋白酶组织抑制剂而产生不平衡,增加肿瘤的侵袭性。

5 TGF- β 信号通路在胶质瘤细胞启动中的作用

TGF- β 信号传导已被证明在维持胶质瘤起始细胞的“干细胞样”表型中起重要作用。TGF- β 诱导 SOX2 的表达,SOX4 参与 TGF- β 对 SOX2 的诱导。TGF- β 必须与白血病抑制因子结合才能诱导肿瘤细胞自我更新来阻止胶质瘤起始细胞的分化。TGF- β 通过对白血病抑制因子的 SMAD 蛋白进行依赖性诱导并激活 JAK/STAT 信号通路,诱导肿瘤细胞产生自我更新能力,但无法诱导正常人神经祖细胞产生自我更新能力。TGF- β 抑制剂可靶向作用于人 GBM 病人的 GIC,富含 GIC 的细胞群表达高水平的 CD44 和 DNA 结合蛋白的抑制剂(inhibitor of DNA-binding protein, Id1)。TGF- β 可通过降低 Id1 和 Id3 的转录水平降低富含 CD44 和 Id1 的 GIC 细胞水平,抑制这些细胞启动肿瘤的能力。

6 TGF- β 信号通路靶向治疗胶质瘤

目前认为 TGF- β 在肿瘤发生中具有双重作用。它是正常上皮细胞和星形胶质细胞增殖的强抑制剂,被认为是肿瘤抑制因子。另一方面,随着肿瘤进展和生化环境的变化,TGF- β 成为重要的刺激肿瘤生长、侵袭、转移和血管生成的因素。在某些肿瘤中,特别是在高级别胶质瘤,TGF- β 成为致癌因子并被认为是治疗靶点;而且,肿瘤细胞可以分泌 TGF- β 抑制宿主的免疫功能并逃避免疫监视。在许多人类肿瘤中观察到 TGF- β 的表达随着恶性程度的增加而增加,因而该分子可作为疾病预后的指标。在胶质瘤中,TGF- β /SMAD 信号通路的激活可抑制低度恶性肿瘤的生长,但该信号通路通过减少局部免疫细胞的细胞毒性作用和增强基质金属蛋白酶的释放促进迁移、侵袭和晚期恶性肿瘤的进展。TGF- β 在高级别胶质瘤中具有高活性,TGF- β 活性升高表明胶质瘤病人预后不良。RNAi 技术下调 TGF- β 表达可增强 NKG2D 介导的抗胶质瘤免疫反应,抑制胶质瘤细胞的迁移和凋亡侵袭性,并消除体内致瘤性。

TGF- β 信号通路与肿瘤关系密切,成为了肿瘤治疗新的目标靶点。部分以 TGF- β 作为治疗靶点的方法可阻断细胞因子与其受体之间的相互作用,例如单克隆抗体-1D11 对 TGF- β 信号传导的系统性抑制可改善胶质瘤相关抗原肽疫苗在带有原位 GL261

胶质瘤的小鼠中的治疗效果。特异性作用于 TGF-β₂ 的硫代磷酸酯反义寡脱氧核苷酸可有效阻断恶性胶质瘤 TGF-β₂ 的表达,并逆转细胞因子对淋巴细胞增殖和自体肿瘤细胞毒性的影响。恶性黑色素瘤药物是 TGF-β 的反义寡核苷酸,已被成功受试于 I/II 期临床试验中^[11]。西仑吉肽是一种抗血管生成小分子,通过降低 TGF-β 水平和去磷酸化 SMAD2 阻止 TGF-β 在胶质瘤细胞中的肿瘤促进作用^[12]。TGF-β 受体拮抗剂 SD-208 可显著延长胶质瘤小鼠的存活时间,增强胶质瘤细胞的免疫原性,同时它们的迁移和侵袭特性也明显减弱。LY2109761,一种新的 TGF-β I/II 型受体双重抑制剂,降低 U87 和 T98 胶质瘤细胞的克隆形成存活,在细胞迁移和血管管腔形成实验中具有抗迁移和抗血管生成作用。单克隆抗体是一种更具有针对性的抗 TGF-β 疗法。Fresolimumab 是一种人单克隆抗体,能够在几种癌细胞系中和所有 TGF-β 的亚型表现出高亲和力。这种抗肿瘤特性使其应用于数种肿瘤的临床治疗,包括 GBM、恶性黑色素瘤和肾细胞癌。

综上所述,TGF-β 在胶质瘤生物学中的作用是多维的。TGF-β 协调了胶质瘤细胞的增殖和迁移、免疫抑制、血管生成和维持 GIC 干细胞样特性的相互作用。这些亲肿瘤功能的结合是那些高表达 TGF-β 肿瘤具有高侵袭性的基础,这也同时强调了需要将该生长因子靶向用于药物开发,这将为胶质瘤的临床治疗提供有利的证据和参考。

【参考文献】

[1] Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, *et al.* The epidemiology of glioma in adults: a "state of the science" review [J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(7): 896-913.

[2] Sathornsumetee S, Rich JN. New treatment strategies for

malignant gliomas [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2006, 6 (7): 1087-1104.

[3] Dubois CM, Laprise MH, Blanchette F, *et al.* Processing of transforming growth factor beta 1 precursor by human furin convertase [J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(18): 10618-10624.

[4] Hyttinen M, Penttinen C, Keski-Oja J. Latent TGF-beta binding proteins: extracellular matrix association and roles in TGF-beta activation [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2004, 41 (3): 233-264.

[5] Groppe J, Hinck CS, Samavarchi-Tehrani P, *et al.* Cooperative assembly of TGF-beta superfamily signaling complexes is mediated by two disparate mechanisms and distinct modes of receptor binding [J]. *Mol Cell*, 2008, 29: 157-168.

[6] Tsukazaki T, Chiang TA, Davison AF, *et al.* SARA, a FYVE domain protein that recruits Smad2 to the TGFbeta receptor [J]. *Cell*, 1998, 95(6): 779-791.

[7] Wrana JL. TGF-beta receptors and signalling mechanisms [J]. *Miner Electrolyte Metab*, 1998, 24(2-3): 120-130.

[8] Mu Y, Gudey SK, Landstrom M. Non-Smad signaling pathways [J]. *Cell Tissue Res*, 2012, 347(1): 11-20.

[9] Travis MA, Sheppard D. TGF-beta activation and function in immunity [J]. *Annu Rev Immunol*, 2014, 32: 51-82.

[10] Horiguchi M, Ota M, Rifkin DB. Matrix control of transforming growth factor-beta function [J]. *J Biochem*, 2012, 152 (4): 321-329.

[11] Hau P, Jachimczak P, Schlingensiepen R, *et al.* Inhibition of TGF-beta2 with AP 12009 in recurrent malignant gliomas: from preclinical to phase I/II studies [J]. *Oligonucleotides*, 2007, 17(2): 201-212.

[12] Roth P, Silginer M, Goodman SL, *et al.* Integrin control of the transforming growth factor-beta pathway in glioblastoma [J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 2): 564-576.

(2018-08-22 收稿, 2018-10-09 修回)