

科研人员发现肿瘤肺转移新途径

研

究人员发现TGF β 能够通过上调一种名为血管生成素样蛋白4 (angiopoietin-like protein 4, ANGPTL4) 的细胞因子的表达, 从而阻断内皮细胞之间的接触作用, 进而促进原发性乳腺癌向肺部的转移。

为什么原发性肿瘤只会向体内特定的某些器官转移? 在前人大量研究的基础上, David Padua等人研究了转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF β) 通过何种途径帮助原发性乳腺癌转移。

处于低氧条件下的肿瘤微环境是TGF β 的主要来源, 目前学术界对TGF β 的功能还存在争议和分歧。本文的作者定义了一套由153个TGF β 信号通路中的靶基因所组成的TGF β 反应特征信号 (TGF β response signature, TBRS), 以评估TGF β 对肿瘤发生发展所起的作用。研究人员惊喜的发现, 不表达雌激素受体 (oestrogen receptor-negative, ER⁻) 的乳腺癌患者会高表达TBRS, 而这些患者体内的肿瘤不久后都发生了肺转移。Padua等人在一种已知会发生肺转移的乳腺癌细胞系LM2中人为抑制了TGF β 信号传导途径中的一个蛋白分子的功能, 以进一步阐明TGF β 信号通路与肿瘤肺转移之间的相互关系。结果发现TGF β 信号通路的阻断大大减弱了小鼠体内肿瘤细胞LM2侵袭肺部的能力; 另一方面, TGF β 还能大幅加速正常LM2肿瘤细胞向肺而不是骨骼的传播。

究竟TGF β 信号通路中的何种成分在雌激素受体隐性乳腺癌细胞的恶性转移过程中起着关键的作用? 本文的作者通过研究, 发现TBRS中一种名为ANGPTL4的细胞因子, 以及肿瘤细胞的一些特征基因具有促肿瘤肺部转移的倾向性。研究人员发现ANGPTL4能够干扰内皮细胞之间的相互作用, 同时, 过表达ANGPTL4的乳腺癌细胞能够以两倍于原来的速度突破体内的内皮细胞屏障。以上发现提示ANGPTL4与TGF β 信号通路之间存在直接的关联: 首先, 体外培养条件下, TGF β 能够大幅上调ER⁻乳腺癌原代细胞ANGPTL4的表达水平; 其次, 乳腺癌在Angptl4基因敲除小鼠中的肺转移发生率只有正常小鼠的十分之一。这些结果表明由TGF β 诱导的细胞因子ANGPTL4表达上调能通过破坏内皮细胞之间的相互接触作用而促进肿瘤的肺转移。另外, David Padua等人还推测骨骼中的血管壁构造与肺不同, 因此, ANGPTL4不能促进ER⁻乳腺癌细胞向骨骼侵袭。

David Padua等人不仅证实了TGF β 在ER⁻乳腺癌发展中所起的重要作用, 同时也阐明了肿瘤肺转移的分子机制。该项研究成果表明肿瘤微环境所产生的某些细胞因子驱使了肿瘤发生器官特异性侵袭, 因此这一发现对今后抗肿瘤药物研发具有重要的指导意义。

原文检索: <http://www.signaling-gateway.org/>

知易行难/编译