

Nodal 与肿瘤的关系研究进展

朱 文 张先觉

肿瘤是人类在 21 世纪面临的一项世界难题,严重威胁人类健康及生存,依据 GLOBOCAN 统计数据 2008 年大约 1270 万名癌症病例和 760 万例癌症死亡病例。其中 56% 病例和 64% 的死亡发生在经济发展中国家^[1]。肿瘤干细胞理论认为肿瘤是一种干细胞疾病,在胚胎干细胞分化调节中发挥着重要作用的细胞因子,同样也在肿瘤的生长发育中起着非常重要的作用^[2]。Nodal 蛋白是一种重要的细胞成形成素,在胚胎的发育和干细胞的分化过程中起重要调节作用,多项研究已证实,Nodal 蛋白表达在多种人类恶性肿瘤中并参与调控肿瘤的增殖、侵袭、转移等过程,本文就 Nodal 蛋白功能及与这些肿瘤关系研究进展进行综述。

一、Nodal 蛋白的功能及信号转导途径

Nodal 蛋白是 TGF- β (转化生长因子- β) 超家族成员的一种,是重要的胚胎成形成素,也是胚胎干细胞发育过程中,诱导胚胎组织形成完整体轴中的重要调节因子,是关键的中胚层和内胚层诱导信号,在左右发育不对称中起着关键作用,并参与了神经外胚层前后轴线的分化^[3,4]。其信号转导途径为通过结合一种由 I 型(ALK4/7 蛋白)和 II 型(AcRIIB 蛋白)激酶受体组成的异二聚体转导信号,受体活化引起 II 型及 I 型介导的 Smad2 蛋白及 Smad3 蛋白的磷酸化作用使 I 型受体蛋白被磷酸化和激活,磷酸化的 Smad2/3 再与结合 Smad4 蛋白,Smad4 蛋白转移到细胞核中,和通过与特定转录因子如 Smad DNA 结合配体 FoxH1 对其基因表达进行调控,发挥生理作用^[4,5]。且其信号的转导功能可被其复合受体 Cripto-1 蛋白增强,同时被同样作为 TGF 超级家族的成员 Lefty 蛋白和 Cerberus 蛋白所抑制,形成一种负反馈的平衡机制^[6,7]。

二、Nodal 与肿瘤的关系

作为一种胚胎成形成素 Nodal 在发育的胚胎组织

及细胞中一过性表达上升,随着胚胎发育成熟及细胞分化其表达不断降低,发育完全的组织细胞中几乎不存在 Nodal 蛋白的表达。然而,越来越多的研究发现许多恶性肿瘤如恶性黑色素瘤、神经胶质瘤、子宫内膜癌和前列腺癌可检测到 Nodal 的表达^[8],并发现 Nodal 和这些肿瘤的发生,发展转移及预后有着密切的联系。表明 Nodal 蛋白可能是肿瘤进展中,肿瘤从可控阶段发展到更具侵袭性及转移性阶段一个重要的标志物。

1. Nodal 和恶性黑色素瘤:Yu 等^[9]通过免疫组化对包括复合痣、发育不良痣、先天性痣、Spitz 痣、原位黑色素瘤、恶性黑色素瘤(包括变异的结缔组织增生性黑色素瘤及转移性黑色素瘤)在内的 269 位皮肤黑色素损伤患者皮肤组织中的 Nodal 蛋白表达进行研究,发现与复合痣、Spitz 痣及发育不良痣相比,包括恶性黑色素瘤及转移性黑色素瘤在内的恶性皮肤病变组织中 Nodal 蛋白表达显著升高,且随着恶性病变程度的提高其蛋白表达不断上升。Topczewska 等^[10]同样发现正常皮肤中没有 Nodal 蛋白的表达,且在低度恶性的原发性黑色素瘤中表达很低或完全没有表达,但大约 60% 的恶性皮肤黑色素瘤转移灶强表达 Nodal 蛋白的结果相一致,同时他们推测 Nodal 可能是通过 Nodal/TGF- β /Smads 信号通路对肿瘤进行调控,影响肿瘤的增殖、浸润及转移。

2. Nodal 和神经胶质瘤:以前的研究表明 TGF- β 信号能过抑制神经胶质瘤的生长,而作为其信号受体的 ALK7 在正常的人脑组织中存在高表达,而 Tanya 等^[11]研究发现 Nodal 能过促进神经胶质瘤细胞(U87)的生长,并且进一步研究发现是通过 ALK4, ALK7, Smad3 这一信号途径来实现的。Lee 等^[12]也通过比较 Nodal 在不同分期神经胶质瘤细胞中的表达发现,病理学分期越高的神经胶质瘤细胞中,Nodal 表达水平越高,且与肿瘤细胞浸润程度是一致的。因此他们推测在神经胶质瘤细胞中 Nodal 蛋白相同的信号激活途径却带来相反的结果,可能和细胞种类及内环境不同有关。

作者单位:434020 荆州长江大学医学院(朱文);434020 湖北省荆州中心医院泌尿外科(张先觉)

通讯作者:张先觉,主任医师,教授,电子信箱:baobaozhu1981@163.com

3. Nodal 和乳腺癌: Strizzi 等^[13]通过免疫组织化学方法对 431 例乳腺病患者(包括良性乳腺病患及恶性乳腺癌)组织中的 Nodal 表达水平检测发现良性病患中未能检测到 Nodal,而在恶性病患中 Nodal 表达水平呈显著性的升高,和肿瘤分级、分期和淋巴结转移呈正相关,最近研究表明 Nodal 可促进乳腺癌内皮细胞迁移和血管形成,通过抑制 Nodal 的表达发现可以显著减少肿瘤血管化并出现肿瘤细胞的缺氧和坏死。这些发现为 Nodal 成为一种治疗乳腺癌血管生成和进展的潜在生物标志物的可能^[14]。

4. Nodal 和胰腺癌: 胰腺癌的早期诊断和预后判断至今仍缺乏一种敏感的生物标志物, Nodal 目前已被发现在胰腺癌组织细胞中存在较高的表达, Heeschen 研究发现 Nodal/Activin 的信号通路仅在未成熟组织表达而在成熟组织中不表达,在小鼠身上接种人类癌细胞建立肿瘤模并阻断 Nodal/Activin 的信号后胰腺癌肿瘤干细胞对化疗变得敏感。然而目前研究表明在胰腺细胞中相同的信号途径发挥的作用却不同, Lonardo 等^[15]发现激活 Nodal 信号能够促进胰腺肿瘤干细胞的自我更新,通过阻断 Nodal 信号受体 ALK4/7 却能减少干细胞的自我更新,而 Zhao 等^[16]发现通过激活 ALK4/7 信号途径,却可以诱导胰腺 INS-1- β 的凋亡,其机制有待于进一步研究。

5. Nodal 和子宫内膜癌: Torres 等^[17]研究发现 Nodal 表达在缺乏 Lefty 的正常子宫内膜细胞内和恶性子宫内膜癌细胞中,而且其表达贯穿整个月经周期和肿瘤细胞发生发展过程。Papageorgiou 等^[18]通过 RT-PCR 及免疫组化方法检测发现在月经周期的增殖期中, Nodal 及 Cripto 在子宫内膜的基质组织及上皮细胞中均表达较高的水平。在整个周期中,这两种蛋白在表面及腺上皮中的免疫反应性维持在一个相对稳定的水平,但是在分泌中期这两种蛋白在基质成分中的表达却显著下降。Lefty 蛋白的表达主要局限于分泌晚期及月经期的腺上皮细胞及周边的基质部分,并且通过蛋白印迹法检测 Nodal 及 Cripto 受体的表达和子宫内膜癌病理分期呈正相关, Lefty 蛋白呈负相关, Nodal 在正常子宫内膜组织及子宫内膜癌组织中的表达及 Lefty 在这些组织中的低表达或不表达,强烈支持 Nodal 作为胚胎形成素在月经周期及肿瘤组织的组织重建中发挥着非常重要的作用。Nodal 和 Cripto 受体有望成为子宫内膜癌恶化诊断新的生物标记。

6. Nodal 和胃癌: 周慧俊等采用免疫组织化学

法检测不同病理分期的胃癌中 Nodal 的表达,发现 Nodal 蛋白的表达与肿瘤大小、分化程度和浸润深度无关,但与血管浸润和淋巴结转移呈正相关。据此推测,在肿瘤的多元调控体系中,当肿瘤细胞发展到转移阶段,可能 Nodal 蛋白表达的增加参与了一系列基因表达的变化,最终导致细胞凋亡与增殖转换明显降低,使得肿瘤细胞群体迅速扩增,从而在肿瘤细胞发展的不同阶段表现出不同的生物学特性。上述研究结果也显示,胃癌组织中 Nodal 蛋白表达升高者预后生存更佳,提示 Nodal 蛋白表达变化与胃癌的发展关系密切。

7. Nodal 和肝癌: 王修军等^[19]采用的免疫组织化学染色法检测 Nodal 在肝癌组织、肝炎肝硬化组织和癌旁肝组织的表达发现 Nodal 在肝细胞癌中存在高表达,而在大多数肝硬化和癌旁组织中无表达,仅极少数组织存在弱阳性表达,且与肿瘤 TNM 分期、病理分级、血管侵袭率呈正相关。陈启斌等通过 RNAi 技术抑制人肝癌细胞中 Nodal 基因的表达,发现通过干扰 Nodal 基因可抑制肝癌细胞增殖、侵袭、迁移能力,促进其凋亡,影响血管生成拟态的形成。

8. Nodal 和膀胱移行细胞癌: 李又空等通过 RT-PCR 和 Western blot 方法检测不同病理学分级及临床分期的膀胱癌组织并以正常的膀胱组织对照发现: 膀胱癌组织中有不同程度的 Nodal 蛋白、mRNA 的表达,膀胱正常组织中均未检测到 Nodal 蛋白、mRNA。随着病理分级的增高及膀胱癌临床分期的升高, Nodal 蛋白、mRNA 的表达依次增强,表现出正性相关的关系。推测 Nodal 蛋白与膀胱癌的发生发展中起到重要的促进作用。

9. Nodal 和前列腺癌: BaoHan 等采用 RT-PCR、qPCR 和 Western blot 方法分析前列腺干细胞及前列腺癌细胞中, Nodal 及其受体(ALK4/7, smad2/3)的表达来观察细胞的增殖及迁移发现, Nodal 高度表达在前列腺癌细胞,在正常的前列腺上皮细胞中低表达或不表达,且 Nodal 能够诱导前列腺癌细胞中 Smad2/3 的磷酸化,促进癌细胞的增殖,通过 SB 431542 可以对其抑制,他们推测 Nodal 是通过和 ALK4 和 ActR II/ActR II B 这两种受体的结合并促进 Smad2/3 的磷酸化来实现对癌细胞的增殖及迁移的影响。重要的是他们发现了 Nodal 能过抑制雄激素依赖的受体的活性,而后者在前列腺癌的发展中起关键作用。这一结果与 Lawrence 等采用免疫组织化学、蛋白印迹法以及基质胶和软琼脂生长实验测定

Nodal 在前列腺癌细胞中表达一致, Nodal 成为治疗前列腺癌的一种新的靶点成为可能。

10. Nodal 和睾丸癌移植瘤: Adkins 最早发现了睾丸癌移植瘤存在 Nodal 表达, 他们阻断 Nodal 信号转导途径可以抑制睾丸细胞在裸鼠上的成瘤率。Spiller 同样发现激活 Nodal 信号通路时, 会引起睾丸生殖细胞的上调, 且上调其信号的程度和人睾丸肿瘤侵袭性和恶性细胞的数目成正比, 推断 Nodal 可能在调节男性生殖细胞的正常发育和睾丸癌发生之间起到一个分子控制的作用。

三、展 望

综上所述, Nodal 在多种肿瘤尤其是恶性肿瘤中高表达, 与肿瘤的发生、发展、浸润转移密切相关, 可能通过多种途径参与肿瘤发生和侵袭性生长, 在肿瘤的发生、发展中起着重要作用, 具体机制还待进一步研究, 其研究对于肿瘤的诊断、治疗及预后的评判有着重要的作用, 随着 Nodal 研究的深入, 以其为靶点的治疗可能成为不久将来肿瘤治疗和预防的重要手段之一。

参考文献

- 1 Jemal A, Bray F, Center MM, *et al.* Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2):134
- 2 Huntly BJ, Gilliland DG. Cancer biology summing up cancer stem cells[J]. Nature, 2005, 435(7046):1169-1170
- 3 Tian T, Meng AM. Nodal signal pattern vertebrate embryos[J]. Cell Mol Life Sci, 2006, 63(6):672-685
- 4 Schier AF, Shen MM. Nodal signalling in vertebrate development[J]. Nature, 2000, 403:385-389
- 5 Schier AF. Nodal morphogens[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2009, 1:a003459
- 6 Chen C, Shen MM. Two modes by which Lefty proteins that inhibit nodal signaling[J]. Curr Biol, 2004, 14(7):618-624
- 7 Ramsdell AF. Left-right asymmetry and congenital cardiac defects: getting to the heart of the matter in vertebrate left-right axis determination[J]. Dev Biol, 2005, 288:1-20
- 8 Bar-Eli M. Back to the embryonic stage: Nodal as a biomarker for breast cancer progression[J]. Bar-Eli Breast Cancer Research, 2012, 14:105
- 9 Yu L, Harms PW, Pouryazdanparast P, *et al.* Expression of the embryonic morphogen Nodal in cutaneous melanocytic lesions[J]. Mod Pathol, 2010, 23(9):1209-1214
- 10 Topczewska JM, Postovit LM, Margaryan NV, *et al.* Embryonic and tumorigenic pathways converge via Nodal signaling: role in melanoma aggressiveness[J]. Nat Med, 2006, 12(8):925-932
- 11 Tanya DS, Gang Y, Liang YY, *et al.* Nodal promotes glioblastoma cell growth[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2012, 3:59
- 12 Lee CC, Jan HJ, Lai JH, *et al.* Nodal promotes growth and invasion in human gliomas[J]. Oncogene, 2010, 29(21):3110-3123
- 13 Strizzi L, Hardy KM, Margaryan NV, *et al.* Potential for the embryonic morphogen Nodal as a prognostic and predictive biomarker in breast cancer[J]. Breast Cancer Res, 2012, 14:75
- 14 Daniela FQ, Logan AW, Guihua Zhang, *et al.* Embryonic protein Nodal promotes breast cancer vascularization[J]. Cancer Res, 2012, 72(15):3851-3863
- 15 Lonardo E, Hermann PC, Mueller MT, *et al.* Nodal/Activin signaling drives self-renewal and tumorigenicity of pancreatic cancer stem cells and provides a target for combined drug therapy[J]. Cell Stem Cell, 2011, 9:433-436
- 16 Zhao F, Huang FJ, Tang MX, *et al.* Nodal induces apoptosis through activation of the ALK7 signaling pathway in pancreatic INS-1 β -cells[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2012, 10:1152
- 17 Torres PB, Florio P, Galleri L, *et al.* Activin receptor type II, nodal, and cripto mRNA are expressed by eutopic and ectopic endometrium in women with ovarian endometriosis[J]. Reprod Sci, 2009, 16(8):727-733
- 18 Papageorgiou I, Nicholls PK, Wang F, *et al.* Expression of Nodal signaling components in cycling human endometrium and in endometrial cancer[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2009, 7:122
- 19 王修军, 龚卫东, 许戈良, 等. Nodal 在肝细胞癌组织的表达与意义[J]. 实用肝脏病杂志, 2012, 15(1):37-39

(收稿日期:2013-03-05)

(修回日期:2013-03-20)

子宫富于细胞型平滑肌瘤的研究进展

舒 莉 张文文 朱雪琼

子宫平滑肌瘤(uterine leiomyoma)是育龄妇女最

为常见的生殖道肿瘤。在40岁以上的女性中的发生率为40%, 对手术切除的子宫标本经病理检查发现其发生率高达77%^[1]。富于细胞型子宫平滑肌瘤是一种特殊类型的子宫平滑肌瘤, 其临床表现与普通型

作者单位:325003 温州医学院附属第二医院

通讯作者:朱雪琼, 电子信箱:zjwzzxg@163.com