

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.030

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.030>

骨形态发生蛋白与卵巢癌的相关研究进展

时丹, 何秀萍

(哈尔滨医科大学附属第一医院妇产科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins, BMPs)是TGF- β 超家族中最大的配体亚家族, 最早被发现其可诱导骨和软骨的形成。研究发现BMPs参与多种生物学过程, 如细胞增生、转移、分化和凋亡。近年来发现BMPs参与卵巢癌等肿瘤的演进过程, 其在卵巢癌的形成、发展、侵袭和迁移过程中扮演重要的角色。

[关键词] 骨形态发生蛋白; 卵巢癌; 上皮-间质转化; 信号通路

Research advance in bone morphogenetic proteins and ovarian cancer

SHI Dan, HE Xiuping

(Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract Bone morphogenetic proteins (BMPs) are the largest ligand subfamily of the TGF- β superfamily. They were originally named for their inducible bone and cartilage formation. Researches found that BMPs are involved in a variety of biological processes, such as cell proliferation, migration, differentiation, and apoptosis. In recent years, it has been found that BMPs participate in the process of tumor progression, such as ovarian cancer, and play an important role in the formation, development, invasion and migration of ovarian cancer.

Keywords bone morphogenetic proteins; ovarian cancer; epithelial-mesenchymal transition; signal pathway

众所周知, 不可控的生长和转移是恶性肿瘤的重要特征, 是导致癌症患者死亡的主要原因。而卵巢癌是女性生殖系统常见恶性肿瘤之一, 具有较高的病死率, 其病死率居女性生殖系统恶性肿瘤首位^[1]。大多数患者被确诊时已为晚期(III~IV期), 虽然目前通过手术联合化疗对卵巢癌的治疗有明显效果, 但卵巢癌患者5年生存率也仅为46.2%^[2]。卵巢癌整个癌变过程非常复杂, 涉及多个基因、多条通路, 其中TGF- β 信号通路

尤为重要。骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins, BMPs)是TGF- β 超家族中最重要的成员, 是一类从骨基质中分离提取出来的并且能够高效诱导骨、软骨和组织形成的一类酸性疏水性糖蛋白, 是一种功能颇丰的细胞生长因子^[3]。BMPs广泛参与调节多种细胞的生长、增殖及胚胎干细胞的自我更新等过程。近年来国内外学者的研究^[4]表明: BMPs的表达不仅涉及到胚胎、器官的形成过程, 更涉及到肿瘤疾病的形成和发展过程, 尤其

收稿日期 (Date of reception): 2018-10-23

通信作者 (Corresponding author): 何秀萍, Email: alicelovey@yeah.net

是与卵巢癌的关系密切。相信随着研究的进一步深入, 对BMPs及其信号通路的研究有可能为卵巢癌基因治疗提供新的临床思路。

1 BMPs 家族成员

BMPs属于TGF- β 超家族成员, 目前已发现的BMPs分子超过20种, 这些蛋白质是致力于细胞信号转导的细胞因子的TGF- β 超家族中最大的配体亚家族, BMP配体家族主要由以下分子组成: Bmp2, Bmp3, Bmp4, Bmp5, Bmp6, Bmp7, Bmp8a, Bmp8b, Gdf7(也称为Bmp9), Bmp10, Gdf11(也称为Bmp11), Gdf7(也称为Bmp12), Gdf5(也称为Bmp14), Gdf6(也称为Bmp13)和Bmp15^[5]。BMP1虽然被命名为BMP, 但与其他Bmp无关, 因为它是一种蛋白酶, 参与切割前胶原纤维和chordin(一种分泌的BMP作用拮抗剂)。除BMP外, TGF- β 超家族还有其他成员, 包括BMP相关配体家族的生长分化因子(Gdfs)、激活素、抑制素等。

2 BMPs 的受体及信号转导途径

2.1 BMPs 的受体

BMPs是TGF- β 超家族的配体亚家族^[3], BMPs通过与靶细胞表面的受体结合而发挥作用, BMP家族的成员与两种不同的II型和I型丝氨酸/苏氨酸激酶受体结合, 这两种受体都是信号转导所必需的。在没有信号的情况下, 这些受体在质膜中被分离, 但是当配体在环境中时, 两种受体都相关联, 使分子配体作为两种受体之间的桥梁。研究^[5]表明有3种II型受体与BMP配体结合: II型BMP受体(BMPRII), II型和IIB激活素受体(ActR-II和ActR-IIB)。BMPs的3种I型受体也被表征: IA和IB型BMP受体(BMPRIA或ALK3和BMPRIIB或ALK6), IA型激活素受体(ActRIA或ALK2)。BMPs需要通过I型及II型受体形成复合物的形式进行信号转导。II型受体的丝氨酸/苏氨酸激酶结构域具有组成型活性, 并且在配体结合后磷酸化I型受体中的Gly-Ser(GS)结构域, 导致I型受体激酶的活化, 激活的I型受体作用于细胞内相应的Smads蛋白, 通过其启动信号转导, 形成有活性的复合物, 并将信号转导至细胞核, 并发挥相应的生物学作用^[6]。

2.2 BMPs 的信号转导途径

BMP及TGF- β 超家族的其他配体从细胞膜到

细胞核的信号转导和调节都是通过一组称为Smads的8种细胞内蛋白质进行的。这些蛋白质根据其功能分为3个不同的组。R-Smads(受体调节的Smads)是与膜受体相互作用的那些蛋白, 它们负责将信号转导到细胞中。与受体相互作用的R-Smad根据触发信号的配体和受体类型而不同。通过这种方式, Smad2和Smad3仅转导来自TGF- β , Nodal或激活素配体的信号(它们被称为激活素调节的Smads或AR-Smads), 而Smad1, Smad5和Smad8仅转导来自Bmp和Gdf配体的信号(它们被称为Bmp-调节的Smads或BR-Smads)。另一组Smads是Co-Smads, 它作为Smad助手, 有助于实现R-Smads功能。在该组中, 唯一的整合子是Smad4, 其能够与任何R-Smad相互作用。最后, 第3组Smads是由Smad6和Smad7组成的I-Smads或抑制性Smads。I-Smads的使命是通过与受体结合(充当Smad诱饵)或通过与R-Smads结合来调节信号转导^[7]。

BMPs可以与不同的I型受体相结合, 表明了信号转导的多样性, 且信号转导的特异性由I型受体决定。有研究^[8]证实BMPs与I型受体的结合具有选择性, 如BMP2和BMP4倾向于与BMPRIIA结合, 而BMP7则倾向于与ACVR1A优先结合, 同时BMP7与BMPRIIA, BMPRIIB也有一定的亲和力。虽然SMAD介导的BMP信号通路在大多数BMP参与的活动中占主导地位, 但是据报道BMP还可以通过其他信号通路来发挥作用, 如PI3K/AKT, MAPK/ERK/p38, WNT/ β -连环蛋白、Notch, Ca²⁺/calmodulin及转录激活蛋白信号通路存在交互作用^[5]。

3 BMPs 对卵巢癌的作用

BMPs最初被描述为具有骨诱导潜能。BMPs被证明在人类发育过程中参与许多生物活动, 包括细胞增殖、迁移、凋亡和分化^[9]。它们不仅在正常组织发育中发挥不可或缺的作用, 而且在肿瘤的发生、发展过程中占据举足轻重的地位。近年来国内外有一些关于BMPs与卵巢癌的关系的文献报道, 认为其与卵巢癌的发生、发展密切相关。

3.1 BMP2 与卵巢癌

近年来已有研究^[9]证实: BMPs在一定程度上可以调控多种肿瘤细胞生物学行为, 其中BMP2是BMP家族中具有最强诱导活性的蛋白。研究^[10]表明BMP2对前列腺癌、乳腺癌及卵巢癌的发生发展具有促进的作用。BMP2能够诱导多种肿瘤细胞的增殖与分化, 其中就包括卵巢癌, 并指出BMP2参

与了卵巢癌的发生及发展过程,对卵巢癌的临床诊断有重要的参考价值^[11]。在卵巢癌中,BMP2的过表达被报道为微阵列分析的失调^[12],BMP2可在卵巢癌中激活磷酸化的Smad信号通路,并可诱导上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)^[13]。另有研究^[12]指出BMP2与卵巢癌患者预后不良有密切关系。

3.2 BMP4 与卵巢癌

BMP4与BMP2具有相同的受体,那么BMP4也很可能与BMP2具有相似的作用,近年来有研究发现,对肿瘤组织进行的免疫组织化学染色的实验数据表明在多种类型的肿瘤中检测出BMP4蛋白的表达,BMP4可诱导某些上皮源性肿瘤细胞发生EMT,从而促进肿瘤的侵袭和迁移,例如在卵巢癌、乳腺癌和胰腺癌中^[14]。对这些癌症的研究表明,BMP信号转导异常是导致癌症发生,增殖,侵袭和迁移的原因。BMP4通过BMP信号通路增强人卵巢癌表皮细胞的黏附性、运动性和侵袭性,诱导EMT,BMP4拮抗剂Noggin的应用可有效阻断这些活性,同时也阻断了BMP信号通路^[10]。使用chordin(一种细胞外BMP抑制剂)抑制BMPs信号对卵巢癌有潜在的治疗作用^[15]。BMP4可促使卵巢癌细胞系的原癌基因表达升高,也可促进卵巢癌细胞的增殖、迁移^[16]。综上,BMP4可诱导肿瘤细胞发生EMT,并参与了卵巢癌的发生、发展、侵袭及迁移等过程。

3.3 BMP7 与卵巢癌

BMP7作为蛋白质编码基因,属于TGF- β 超家族成员^[17]。BMP7在肿瘤进展和转移中所起的作用是复杂的。BMP7与乳腺癌、结肠癌、胃癌等侵袭及转移相关,其中自主表达高水平BMP7的肿瘤细胞显示出增强的侵袭和转移^[18]。Zhang等^[19]报道:TGF- β 信号的抑制基因(DACH1和BMP7)在晚期卵巢癌中表达上调,而TGF- β 信号的增强基因(PCAF和SMAD4)在晚期卵巢癌中表达下调。由ALK2介导的BMP7激活了SMAD信号通路。SMAD通路和非SMAD通路作为TGF- β 信号通路与其他通路之间串扰的节点,直接或间接参与TGF- β 信号通路^[5]。TGF- β 信号通路参与晚期浆液性卵巢癌的发生,是化疗耐药的标志物^[20]。基于这些报道,可以推测BMP7通过TGF- β 信号通路参与卵巢癌的发病机制。

3.4 BMP10 与卵巢癌

研究^[21]表明:在卵巢癌中通过激活PI3K-Akt

和SMAD信号通路,上调BMP2,BMP4和BMP6,参与细胞增殖和侵袭。BMP10也与肿瘤进展有关,然而其可能与BMP家族的其他成员起相反的作用^[22]。已有研究^[23]发现BMP10通过激活BMP受体XIAP(ILP)和ERK1/2,以及SMAD独立通路诱导前列腺癌细胞凋亡。Jin等^[24]首次报道了BMP10在卵巢癌中的表达及其作用,结果表明BMP10在正常卵巢组织中过表达,而BMP10在卵巢癌组织中表达较低,尤其是在高级别卵巢癌组织中,而且低BMP10表达的卵巢癌患者总体生存率明显低于高BMP10表达的患者($P < 0.01$)。BMP10表达缺失可能代表卵巢癌患者预后不良,同时BMP10的缺失可能会促进卵巢细胞系的恶性行为。虽然上述实验研究未明确其可能的机制,但推测BMP10可能负调控某些肿瘤相关通路,进而抑制卵巢癌细胞的增殖、迁移和侵袭。综上所述,BMP10应被认为是一种有前途的预后标志物,也是卵巢癌进展的一个关键调控因子。

4 BMPs 与卵巢癌的化疗耐药

目前卵巢癌的治疗方法主要是手术联合化疗,化疗方法主要采用基于铂类为主的联合化疗,但由于化疗耐药性的增加,导致疾病变得不可治愈。虽然在了解卵巢癌的生物学方面已经取得了许多进展,但对化疗耐药的遗传和分子机制仍未明确确定。有研究^[25]发现卵巢癌的化疗耐药性与特定通路的激活有关。本文报道的数据支持目前关于EMT表型与治疗耐药性之间关系的假设。从上皮细胞到间充质表型的逆转已被报道为一个上皮性卵巢癌潜在的预后指标^[13]。控制EMT转录程序的基因对铂类耐药起直接作用^[26]。通过使用不同的实验模型,Haslehurst等^[27]证明:铂类治疗原发性肿瘤细胞和转移性卵巢癌细胞,会产生残余肿瘤细胞,这些残余肿瘤细胞带有EMT和癌症干细胞样表型。在体外模型中鉴定了控制EMT的基因(SNAI1,SLUG,ZEB1,FN1和TGFB),并在对铂类基础治疗不同敏感性的原发性人体肿瘤活检中得到进一步证实。为改善卵巢癌的治疗,临床的主要研究工作应致力于寻找有效的方法来对抗EMT。临床研究的抗卵巢癌的有效药物,如Pt复合物,可能与化合物结合,而这些化合物并非主要基于其在卵巢癌细胞中的生长抑制活性,而是基于其抑制与EMT内在相关的特定靶点的能力,如ERK2信号抑制剂^[26]。BMP2,BMP4均被报道可诱导卵巢癌细胞EMT过程,推测BMPs与

卵巢癌的化疗耐药也有着不可分割的联系。综上所述, 目前迫切需要开发临床前卵巢癌模型, 模拟与EMT相关的临床耐药机制, 以期发现有效的治疗卵巢癌的策略。

5 结语

关于BMPs在肿瘤演进过程中的作用已经越来越受到人们的关注, BMPs及其信号通路在卵巢癌的形成、发展、侵袭及迁移过程中表现出显著相关性, BMP2/4/7均被报道可促进卵巢癌的发生、发展过程, 并可诱导卵巢癌的EMT过程, 而BMP10可能负向调控卵巢癌的侵袭和迁移, 目前国内关于BMPs与卵巢癌研究的报道尚少, 其作用机制、临床应用及治疗耐药等方面还需更深入的研究。相信随着研究的进展, 对BMP家族其信号通路的研究有可能成为卵巢癌基因治疗的一个新的研究方向。

参考文献

- 狄文, 胡媛. 卵巢癌的大数据研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(1): 18-22.
DI Wen, HU Yuan. Big data research on ovarian cancer[J]. Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics, 2018, 34(1): 18-22.
- Romanidis K, Nagorni EA, Halkia E, et al. The role of cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: the general surgeon's perspective[J]. J Buon, 2014, 19(3): 598-604.
- Rahman MS, Akhtar N, Jamil HM, et al. TGF- β /BMP signaling and other molecular events: regulation of osteoblastogenesis and bone formation[J]. Bone Res, 2015, 3: 15005.
- Nick AM, Coleman RL, Ramirez PT, et al. A framework for a personalized surgical approach to ovarian cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2015, 12(4): 239-245.
- Cole AE, Murray SS, Xiao J. Bone morphogenetic protein 4 signalling in neural stem and progenitor cells during development and after injury[J]. Stem Cells Int, 2016, 2016: 260-272.
- Owens P, Polikowsky H, Pickup MW, et al. Bone morphogenetic proteins stimulate mammary fibroblasts to promote mammary carcinoma cell invasion[J]. PLoS One, 2013, 8(6): e67533.
- Poirier O, Ciumas M, Eyries M, et al. Inhibition of apelin expression by BMP signaling in endothelial cells[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2012, 303(11): C1139-C1145.
- GreenwaldJ, Groppe J, Gray P, et al. The BMP7/ActRII extracellular domain complex provides new insights into the cooperative nature of receptor assembly[J]. Mol Cell, 2003, 11(3): 605-617.
- Bains R, Mitsunaga L, Kardile M, et al. Bone morphogenetic protein (BMP-2) usage and cancer correlation: an analysis of 10,416 spine fusion patients from a multi-center spine registry[J]. J Clin Neurosci, 2017, 43: 214-219.
- Peng J, Yoshioka Y, Mandai M, et al. The BMP signaling pathway leads to enhanced proliferation in serous ovarian cancer-A potential therapeutic target[J]. Mol Carcinog, 2016, 55(4): 335-345.
- 段爱军, 廖沙, 王建新. 骨形态发生蛋白-2在卵巢癌患者血清中的表达及意义[J]. 热带医学杂志, 2015, 15(10): 1341-1343.
DUAN Aijun, LIAO Sha, WANG Jianxin. Expression and significance of bone morphogenetic protein-2 in serum of patients with ovarian cancer[J]. Journal of Tropical Medicine, 2015, 15(10): 1341-1343.
- Le Page C, Puiffe ML, Meunier L, et al. BMP-2 signaling in ovarian cancer and its association with poor prognosis[J]. J Ovarian Res, 2009, 2: 4.
- McLean K, Gong Y, Choi Y, et al. Human ovarian carcinoma-associated mesenchymal stem cells regulate cancer stem cells and tumorigenesis via altered BMP production[J]. J Clin Invest, 2011, 121(8): 3206-3219.
- Garulli C, Kalogris C, Pietrella L, et al. Dorsomorphin reverses the mesenchymal phenotype of breast cancer initiating cells by inhibition of bone morphogenetic protein signaling[J]. Cell Signal, 2014, 26(2): 352-362.
- Le Page C, Puiffe ML, Meunier L, et al. BMP-2 signaling in ovarian cancer and its association with poor prognosis[J]. J Ovarian Res, 2009, 2: 4.
- Tsuchida R, Osawa T, Wang F, et al. BMP4/Thrombospondin-1 loop paracrinically inhibits tumor angiogenesis and suppresses the growth of solid tumors[J]. Oncogene, 2014, 33(29): 3803-3811.
- Megumi K, Ishigami S, Uchikado Y, et al. Clinicopathological significance of BMP7 expression in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(6): 2066-2071.
- Alarmo EL, Parssinen J, Ketolainen JM, et al. BMP7 influences proliferation, migration, and invasion of breast cancer cells[J]. Cancer Lett, 2009, 275(1): 35-43.
- Zhang ST, Zuo C, Li WN. Identification of key genes associated with the effect of estrogen on ovarian cancer using microarray analysis[J]. Arch Gynecol Obstet, 2016, 293(2): 421-427.
- Carey MS, Agarwal R, Gilks B, et al. Functional proteomic analysis of advanced serous ovarian cancer using reverse phase protein array: TGF-beta pathway signaling indicates response to primary chemotherapy[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(10): 2852-2860.
- Peart TM, Correa RJ, Valdes YR, et al. BMP signalling controls the malignant potential of ascites-derived human epithelial ovarian cancer spheroids via AKT kinase activation[J]. Clin Exp Metastasis, 2012,

- 29(4): 293-313.
22. Lei H, Wang J, Lu P, et al. BMP10 inhibited the growth and migration of gastric cancer cells[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(3): 3025-3031.
23. Ye L, Kynaston H, Jiang WG. Bone morphogenetic protein-10 suppresses the growth and aggressiveness of prostate cancer cells through a Smad independent pathway[J]. *J Urol*, 2009, 181(6): 2749-2759.
24. Jin Y, Zheng W, Li L. Loss of BMP-10 is correlated with poor survival in ovarian cancer[J]. *Pathol Res Pract*, 2018 [Epub ahead of print].
25. 刘文娟, 王前, 李凤杰, 等. p-Akt-mTOR-p70S6K信号通路蛋白与卵巢癌临床病理特征及化疗耐药的相关性[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2017, 42(8): 882-888.
- LIU Wenjuan, WANG Qian, LI Fengjie, et al. Correlations between the p-Akt-mTOR-p70S6K pathway and clinicopathological features or chemoresistance of ovarian cancer[J]. *Journal of Central South University. Medical Science*, 2017, 42(8): 882-888.
26. Marchini S, Fruscio R, Clivio L. Resistance to platinum-based chemotherapy is associated with epithelial to mesenchymal transition in epithelial ovarian cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(2): 520-530.
27. Haslehurst AM, Koti M, Dharsee M, et al. EMT transcription factors snail and slug directly contribute to cisplatin resistance in ovarian cancer[J]. *BMC Cancer*, 2012, 12: 91.

本文引用: 时丹, 何秀萍, 骨形态发生蛋白与卵巢癌的相关研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(2): 410-414. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.030

Cite this article as: SHI Dan, HE Xiuping. Research advance in bone morphogenetic proteins and ovarian cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(2): 410-414. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.02.030