

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.034

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.034>

TGF- β /Smads 信号通路在子宫内膜癌中的研究进展

郭悦^{1,2} 综述 张三元² 审校

(1. 山西医科大学第一临床医学院, 太原 030000; 2. 山西医科大学第一医院妇科, 太原 030000)

[摘要] 子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)是女性最常见的来源于子宫内膜上皮的恶性肿瘤, 近年发病呈上升趋势且发病年龄年轻化, 主要的治疗方式仍然是手术和放化疗, 但晚期EC治疗效果不理想。传统的分类方法在诊疗中存在严重不足, 不能为患者的精准治疗提供足够的依据。近年来, 随着分子生物医学研究的不断深入, 越来越多的研究发现EC的发病和信号通路关联, TGF- β /Smads信号通路与EC的相关性更为明显, 临床上迫切需要将其纳入患者的常规诊疗中。TGF- β /Smads信号通路主要通过促进上皮-间充质转化、刺激血管生成、诱导免疫抑制以及与肿瘤微环境相互作用等推动肿瘤的进展。

[关键词] 转化生长因子- β ; Smads蛋白; 子宫内膜癌; 机制; 治疗

Research progress of TGF- β /Smads signaling pathway in endometrial cancer

GUO Yue^{1,2}, ZHANG Sanyuan²

(1. First Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan 030000; 2. Department of Gynecology, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China)

Abstract Endometrial carcinoma is the most common malignant tumor originating from endometrial epithelium in women. In recent years, the incidence is increasing and the onset age is getting younger. The main treatment methods are still surgery, radiation, and chemotherapy, but the treatment effect of advanced endometrial cancer is not ideal. Therefore, the traditional classification method has serious deficiencies in diagnosis and treatment, and cannot provide sufficient basis for precise treatment of patients. In recent years, with the deepening of molecular biomedical research, a growing number of studies have found the pathogenesis and signaling pathway association of endometrial cancer. The TGF- β /Smads signaling pathway is more clearly associated with endometrial cancer, and it is urgently needed to be included in the routine diagnosis and treatment of patients in clinical practice. A series of studies have shown that it promotes tumor progression mainly by promoting

收稿日期 (Date of reception): 2022-01-22

通信作者 (Corresponding author): 张三元, Email: zsyprofessor@aliyun.com

基金项目 (Foundation item): 山西省自然科学基金 (201701D22111126)。This work was supported by the Natural Science Foundation of Shanxi Province, China (201701D22111126).

epithelial-mesenchymal transformation, stimulating angiogenesis, inducing immunosuppression, and interacting with tumor microenvironment.

Keywords transforming growth factor- β ; Smads protein; endometrial cancer; pathogenesis; therapy

子宫内膜癌(endometrial cancer, EC)是全球第2大妇科恶性肿瘤和第4大妇女癌症死亡原因, 每年发病率和病死率呈上升趋势^[1], 严重影响着全球女性的生理及心理健康。由于其发病机制较复杂, 病因尚需进一步探索。最新研究^[2-6]发现: 多条信号通路参与了EC的发生与发展, 如TGF- β /Smads通路、磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B(PI3K/AKT)通路、Notch通路及丝裂原活化蛋白/细胞外信号调节激酶(MAPK/ERK)通路。其中TGF- β /Smads信号通路是人体内极为重要的一条细胞内跨膜信号转导通路, 它能够影响细胞分化、增殖、迁移、细胞外基质重塑、凋亡等多种生物学过程^[7], 也参与胚胎发生、免疫调节、纤维化、伤口愈合、肿瘤进展等发育及病理学反应^[8]。该信号通路参与多种肿瘤的发生与发展, 如乳腺癌、肺癌、肝癌、胃癌、结直肠癌、前列腺癌、卵巢癌以及EC等^[9]。尤其在肿瘤的晚期阶段, 主要通过促进上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、刺激血管生成、诱导免疫抑制^[10]与肿瘤微环境的相互作用推动肿瘤的进展^[11]。现就此通路在EC进展中发挥的作用及靶向治疗作一综述, 以期对EC的诊断、治疗和预防提供新思路。

1 TGF- β /Smads 信号通路

人体中存在TGF- β 1、TGF- β 2和TGF- β 3三种细胞亚型, 它们由不同的基因编码, 但通过相同的信号系统发挥作用。TGF- β 由基质细胞产生, 并以旁分泌方式作用于上皮细胞以调节其功能^[6]。TGF- β 细胞因子主要通过I型受体(TGF- β type I receptors, T β RI)和II型受体(TGF- β type II receptors, T β RII)丝氨酸-苏氨酸激酶组成的跨膜受体复合物完成信号转导^[11]。Smad蛋白是位于TGF- β /Smads信号通路下游的明星因子, 根据其结构与功能的不同大致分为3类: 1)调节型Smads (R-Smads), 能被T β RI激活并与受体形成短暂复合物, 它又分为2类, 由激活素或TGF- β 激活的AR-Smads, 包括Smad2、Smad3; 由BMP等激活的BR-Smads, 包括Smad1、Smad5、Smad8; 2)共同通路型Smads(Co-Smads), 主要是Smad4,

是TGF- β 家族信号转入细胞核所必需的; 3)抑制型Smads(I-Smads), 包括Smad6和Smad7, 可与激活的T β RI结合, 抑制或调节TGF- β 家族的信号转导^[12-13]。

在激活过程中, TGF- β 首先与T β RII结合成活化型, 因T β RII具有持续的磷酸激酶活性, 故与T β RI结合后, 可激活T β RI^[12], 激活的受体复合物通过R-Smads的磷酸化启动TGF- β 信号通路, 磷酸化的R-Smads与Smad4相互作用形成Smad4-Smad2/3复合物穿梭到细胞核, 复合物在细胞核与靶基因DNA元件上的其他转录辅助因子结合, 从而激活或抑制TGF- β 靶基因表达^[13-14]。

2 TGF- β /Smads 信号通路与 EC

EC是中老年女性生殖系统中常见、易转移的恶性肿瘤, 转移是EC患者死亡的主要原因^[5]。TGF- β /Smads信号通路在肿瘤的转移和侵袭中发挥关键作用。然而, 它在肿瘤的发生发展中具有双向调节作用, 在恶性肿瘤的早期阶段, TGF- β 是肿瘤抑制因子, 在恶性肿瘤的晚期阶段, TGF- β 是肿瘤启动子。在EC转移过程中的一个重要步骤是EMT, 此外, 血管生成及免疫抑制以及肿瘤微环境等都发挥了一定的作用^[9,14]。

2.1 EMT

TGF- β 信号通路在EC中被激活后, 癌细胞表现出不可逆的EMT, 这可能与TGF- β 过表达有关。EMT本身是一种正常的生理过程, 对于胚胎的发育、组织的重塑及修复是必需的。然而, 在恶性肿瘤的晚期, EMT使上皮细胞之间的黏附及极性减少, 运动性增加和具有间质细胞样特性刺激EC细胞的侵袭^[15]。EMT诱导锌指转录因子Snail、Slug表达的增加, 这2个转录因子与启动子Ebox结合, 抑制了上皮细胞特异性黏附蛋白的转录, 而TGF- β 1增强了这2个转录因子的表达, 使EC细胞的侵袭增强^[16-17]。EMT也与干细胞表型有关, 肿瘤干细胞是一种能自我分化和复制的肿瘤细胞。越来越多的证据^[18]表明: TGF- β 信号和转录因子Snail可能促进肿瘤干细胞的生成和维持。最后, EMT通常伴有蛋白酶的增加, 以促进细胞外基质

或基底膜的侵袭,特别是基质金属蛋白酶(matrix-metalloproteinases, MMP)^[19]。Muinelo-Romay等^[20]研究发现:TGF- β 通过诱导EMT信号促进HEC-1A和RL95-2细胞的侵袭性表型,导致EC进展,给予TGF- β 1抑制剂SB-431542后,EC侵袭得到控制并清除^[21]。Wang等^[22]得出了双酚A的衍生物芬-9-双酚通过抑制Ishikawa细胞中的TGF- β 信号通路来抑制EC的EMT过程的初步结论。

2.2 血管生成

血管生成是指从现有血管中形成新的血管系统的过程。这是肿瘤发展的核心,因为血管提供了稳定的血液供应和相关的代谢物、细胞因子和生长因子,促进不受控制的细胞增殖^[14]。在EC的进展过程中,TGF- β 可以通过作用于各种血管生成因子如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和内皮细胞来促进血管生成,EC在新肿瘤血管形成过程中对VEGF的表达起至关重要的作用^[19,23]。TGF- β 还可以促进血管生成的基质金属蛋白酶MMP-2和MMP-9的产生和分泌^[14,19]。也有研究^[9]表明:Smad依赖性途径可能在TGF- β 调节VEGF中发挥一定作用,一些显示出对血管生成的抑制作用,另一些显示Smad3的过表达具有促血管生成作用。此外,Smad4也可以调节VEGF-A和VEGF-C的表达,VEGF-A和VEGF-C是肿瘤血管生成和淋巴管生成的主要血管生成因子,Smad4的破坏促进这些血管生成因子的上调,从而促进EC血管生成^[11]。

2.3 免疫抑制

在正常情况下,TGF- β 是控制胸腺和外周免疫反应的关键因素。在胸腺中,TGF- β 参与所有T细胞谱系的发育;在外周,TGF- β 促进低亲和力T细胞的存活并抑制自身反应性T细胞^[19]。动物研究^[24]表明:剔除TGF- β 1会导致广泛的自身免疫和炎症。TGF- β 信号通路通过抑制抗原提呈细胞的功能,使T细胞活化降低,导致消除肿瘤细胞的能力下降。此外,TGF- β 直接抑制CD4⁺和CD8⁺T细胞,以及自然杀伤细胞^[10,25]。TGF- β 对固有免疫系统起作用,如中性粒细胞和巨噬细胞,也主要导致促肿瘤作用,因为它将这些细胞从1型分化细胞转化为最不成熟的2型细胞。这种调节发生在中性粒细胞、巨噬细胞和T细胞中,导致TGF- β 向肿瘤微环境的释放增强^[25-26]。TGF- β 可诱导B细胞凋亡,从而进一步加重免疫抑制^[27]。综上,TGF- β 信号影响多种免疫细胞,包括巨噬细胞、中性粒细胞、T细

胞、自然杀伤细胞、树突状细胞和B细胞,从而形成免疫抑制肿瘤微环境,使肿瘤细胞获得了免疫逃避特性^[26],进一步促进EC的侵袭。

2.4 肿瘤微环境

肿瘤微环境作为细胞因子、生长因子和其他因子的储存库发挥至关重要的作用。在这些分子中,TGF- β 1从癌细胞中释放出来,免疫细胞触发正常成纤维细胞转化为癌相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs),CAFs反过来刺激不同的促肿瘤事件,如细胞外基质重塑和细胞因子分泌,进一步促进癌症的侵袭^[11]。CAFs还分泌促肿瘤因子,包括白细胞介素-6(IL-6)、IL-8、基质衍生因子-1 α 、VEGF、tenascin C和基质金属蛋白酶,这些因子可以将更多的肿瘤和促肿瘤细胞募集到发育的微环境中。CAFs已被证明具有促恶性特性,并促进EC肿瘤的生长、迁移和侵袭^[28]。肿瘤微环境中的TGF- β 激活促进间充质干细胞向CAFs分化,激活信号转导子和转录激活子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)的磷酸化,并通过Janus激酶(JAK)/STAT途径磷酸化的STAT3进行核定位。正常的成纤维细胞或内皮细胞也可以通过刺激TGF- β 超家族配体(如nodal或TGF- β 2)转化为CAFs,以支持EC生长^[11,29]。

3 TGF- β /Smads 信号通路 与 EC 分子分型

随着分子生物学的进步,学者Bokhman在1983年提出将EC分为I型子宫内膜样癌和II型非子宫内膜样癌,这一分类基于临床病理特征和不同的发病机制。I型主要表现为子宫内膜腺癌,而非子宫内膜样癌通常包括乳头状浆液性癌或透明细胞癌,一般来说,组织学亚型表现为更具侵袭性的表型,预后较差。根据癌症基因组图谱对EC进行大规模、全面的基因分析,EC的分子分类包括4个亚组,即DNA聚合酶 ϵ 超突变、微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)、拷贝数低和拷贝数高亚组。在EC中,T β RII基因的遗传改变更为明确,它的突变与MSI相关,在MSI相关EC中观察到的突变增加是MLH1基因启动子甲基化的结果,最终导致DNA不匹配修复系统的缺失,以致遗传错误的累积^[30-32]。

4 治疗

TGF- β /Smads信号通路在促进肿瘤在体内的

转移和传播中起至关重要的作用,这也为TGF- β 信号通路的靶向治疗提供了潜在的机会^[33]。目前一些针对这一信号通路各组分的药物已经被研究或正在临床试验中开发和评估。现在最成功的药物主要通过以下3种机制阻断这一通路:1)直接抑制反义分子合成TGF- β ;2)利用单克隆抗体或可溶性TGF- β 诱骗受体(陷阱)阻断TGF- β 及其受体的相互作用;3)通过干扰下游Smad信号蛋白功能的激酶抑制剂或适配体抑制TGF- β 信号通路^[10,34]。

反义分子又名反寡核苷酸,它是由修饰的核苷酸组成的短分子,通过靶向和干扰mRNA功能来抑制TGF- β 的合成,例如AP12009、AP1104/AP15012^[10]。Trabedersen(AP 12009)是一种设计用于人类TGF- β 2的反义寡核苷酸,1期/II期临床试验^[35]已对各种类型的晚期实体瘤患者进行了评估,包括胰腺癌和结直肠癌、胶质瘤和恶性黑色素瘤等。尽管AP12009的初步临床试验取得了满意的结果,但由于严重的不良反应和反义寡核苷酸靶向传递不足,后续试验令人失望。AP11014已被开发用于治疗非小细胞肺癌、结直肠癌和前列腺癌^[35-37]。目前反义分子在EC中的应用仍在进一步探索,预计在不久的将来会有更多的临床试验结果。然而,在实验过程中也发现了问题,如反寡核苷酸分子的不稳定性、细胞的摄取不良以及靶向传递癌细胞等^[34,37]。另外,针对TGF- β 生产的疫苗也用于临床试验中,这些疫苗的机制是将TGF- β 反义分子转染到癌细胞系,逆转宿主细胞的免疫抑制作用,提高抗肿瘤免疫能力,但疫苗对提高生存率尚存在争议^[38]。

另一种策略是作为配体陷阱的单克隆抗体,一种泛中和的抗小鼠TGF- β 单克隆抗体1D11已经被开发出来,可以结合3种TGF- β 异构体并降低其生物活性。1D11已被证明显著抑制NMuMG细胞诱导的骨肿瘤转移^[10]。目前开发了全人源化泛TGF- β 中和单克隆抗体,包括Fresolimumab(GC1008)、Metelimumab(CAT192)和Lerdelimumab(CAT-152)^[12,37],临床试验效果有待进一步研究。尽管取得了这些进展,但低疗效、严重不良反应和低患者招募率阻碍了TGF- β 抑制剂的临床应用^[35]。

此外,还有一种治疗策略是靶向受体激酶活性及肽适配体。SB-431542是葛兰素史克公司开发的T β RI小分子抑制剂,已广泛应用于各种肿瘤。然而,由于其不稳定的药代动力学特性,目前仅局限于体外研究^[36]。类似的T β RI抑制剂,

包括Ki26894、LY364937和SD-208,也被证明可以阻断TGF- β 信号,降低乳腺癌细胞的侵袭和运动^[12]。此外,含有T β RII可溶性外域的重组融合蛋白Fc(T β RII-Fc)已被证明可以抑制TGF- β 信号传导,并减少转基因小鼠乳腺肿瘤转移,但这些药物都尚未应用于临床^[37]。Galunisertib(LY2157299)是一种口服激活素样激酶5抑制剂,特异性抑制下游分子Smad的激活,从而阻断TGF- β 信号通路, Galunisertib的抗肿瘤活性已在乳腺癌、结直肠癌和肝细胞癌的各种动物模型^[39]中被证实:无论是单独使用还是与其他标准抗癌药物联合使用,且在各种临床试验中均显示出安全性。肽适配体是一种小的设计蛋白质分子,可以结合到蛋白质靶点上,并通过阻断Smad2和Smad3,阻止Smad4的招募,来抑制TGF- β 信号通路^[36-37]。Cui等^[40]开发了3类基于Smad相互作用基序的肽适配体(CBP、FoxH1和Lef1),它们能够通过xFoxH1适配体降低TGF- β 的表达。另一项研究^[41]使用Trx-SARA——一种由大肠杆菌硫氧还蛋白A(thioredoxin Trx)和Smad受体激活锚定物(Smad anchor for receptor activation SARA)构建的适配体——与Smad2和Smad3特异性结合,结果显示它降低了Smad2、Smad3与Smad4结合的水平。在小鼠乳腺上皮细胞系中,这导致TGF- β 阻断和抑制EMT。在EC中也可能存在相同的机制,但具体的生物学过程及二者之间的相互作用机制尚不明确,仍需更多的临床试验及研究证实。

5 结语

TGF- β /Smads信号通路在EC中的侵袭及转移作用机制取得了突破性进展,使我们对TGF- β 的细胞类型、组织特异性和环境依赖性功能及其下游成分和调节因子有了更深入的了解。然而,关于TGF- β 如何从肿瘤抑制因子转变为启动子,我们对其机制仍知之甚少。此外,确定可靠的生物标志物来预测治疗反应,以及确定患者的选择和最佳的治疗时间是未来的挑战。针对TGF- β /Smads信号通路各组分产生的新疗法或抑制剂,有的处于临床前试验阶段,有的处于早期临床试验阶段,但是我们相信,大量基础及临床试验的进一步研究将有助于确定在癌症治疗中靶向TGF- β /Smads信号通路活性的药物,这将是癌症患者的福音。

参考文献

1. Brüggmann D, Ouassou K, Klingelhöfer D, et al. Endometrial cancer: mapping the global landscape of research[J]. *J Transl Med*, 2020, 18(1): 386.
2. Xiong S, Cheng JC, Klausen C, et al. TGF- β 1 stimulates migration of type II endometrial cancer cells by down-regulating PTEN via activation of SMAD and ERK1/2 signaling pathways[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(38): 61262-61272.
3. Luo K. Signaling cross talk between TGF- β /Smad and other signaling pathways[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2017, 9(1): a022137.
4. Asl ER, Amini M, Najafi S, et al. Interplay between MAPK/ERK signaling pathway and microRNAs: A crucial mechanism regulating cancer cell metabolism and tumor progression[J]. *Life Sci*, 2021, 278: 119499.
5. Jonusiene V, Sasnauskiene A. Notch and endometrial cancer[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1287: 47-57.
6. Eritja N, Felip I, Dosil MA, et al. A Smad3-PTEN regulatory loop controls proliferation and apoptotic responses to TGF- β in mouse endometrium[J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(8): 1443-1458.
7. 闫鹏, 达林泰, 德乐黑巴特尔. TGF- β /Smad信号通路在恶性肿瘤作用及基础研究进展[J]. *内蒙古医科大学学报*, 2018, 40(5): 541-544.
YAN Peng, DA Lintai, DE Leheibate. Research progress of mechanism and effect of TGF- β /Smad signaling in malignant tumors[J]. *Journal of Inner Mongolia Medical University*, 2018, 40(5): 541-544.
8. 陈玉红, 狄翠霞, 张倩婧. TGF- β /Smads信号传导通路在肿瘤中的作用[J]. *生理科学进展*, 2018, 49(3): 187-192.
CHEN Yuhong, DI Cuixia, ZHANG Qianjing, the role of the TGF- β /Smads signaling pathway in tumors[J]. *Progress in Physiological Sciences*, 2018, 49(3): 187-192.
9. Wang J, Xiang H, Lu Y, et al. Role and clinical significance of TGF- β 1 and TGF- β R1 in malignant tumors (Review)[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(4): 55.
10. Haque S, Morris JC. Transforming growth factor- β : A therapeutic target for cancer[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2017, 13(8): 1741-1750.
11. Itatani Y, Kawada K, Sakai Y. Transforming growth factor- β signaling pathway in colorectal cancer and its tumor microenvironment[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(23): 5822.
12. Xie F, Ling L, van Dam H, et al. TGF- β signaling in cancer metastasis[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2018, 50(1): 121-132.
13. 申思晋, 平毅. TGF- β /Smads信号通路在常见妇科疾病中的研究进展[J]. *医学综述*, 2021, 27(2): 259-263.
SHEN Siqi, PING Yi. Research progress of TGF- β /Smads signaling pathway in common gynecological diseases[J]. *Medical Recapitulate*, 2021, 27(2): 259-263.
14. Sinha A, Iyengar PV, Ten Dijke P. E3 ubiquitin ligases: key regulators of TGF β signaling in cancer progression[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 476.
15. Hao Y, Baker D, Ten Dijke P. TGF- β -mediated epithelial-mesenchymal transition and cancer metastasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(11): 2767.
16. Bokhari AA, Syed V. Inhibition of transforming growth factor- β (TGF- β) signaling by *Scutellaria baicalensis* and *Fritillaria cirrhosa* extracts in endometrial cancer[J]. *J Cell Biochem*, 2015, 116(8): 1797-1805.
17. Sadlecki P, Józwicki J, Antosik P, et al. Expression of selected epithelial-mesenchymal transition transcription factors in endometrial cancer[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 4584250.
18. Mirantes C, Espinosa I, Ferrer I, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition and stem cells in endometrial cancer[J]. *Hum Pathol*, 2013, 44(10): 1973-1981.
19. Katsuno Y, Derynck R. Epithelial plasticity, epithelial-mesenchymal transition, and the TGF- β family[J]. *Dev Cell*, 2021, 56(6): 726-746.
20. Muinelo-Romay L, Colas E, Barbazan J, et al. High-risk endometrial carcinoma profiling identifies TGF- β 1 as a key factor in the initiation of tumor invasion[J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(8): 1357-1366.
21. Chiu HC, Li CJ, Yiang GT, et al. Epithelial to mesenchymal transition and cell biology of molecular regulation in endometrial carcinogenesis[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(4): 439.
22. Wang L, Zhuang T, Li F, et al. Fluorene-9-bisphenol inhibits epithelial-mesenchymal transition of human endometrial cancer Ishikawa cells by repressing TGF- β signaling pathway[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2019, 26(26): 27407-27413.
23. Sivridis E. Angiogenesis and endometrial cancer[J]. *Anticancer Res*, 2001, 21(6B): 4383-4388.
24. Shull MM, Ormsby I, Kier AB, et al. Targeted disruption of the mouse transforming growth factor-beta 1 gene results in multifocal inflammatory disease[J]. *Nature*, 1992, 359(6397): 693-699.
25. Patel MV, Shen Z, Rodriguez-Garcia M, et al. Endometrial cancer suppresses CD8⁺ T cell-mediated cytotoxicity in postmenopausal women[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 657326.
26. Zhan L, Liu X, Zhang J, et al. Immune disorder in endometrial cancer: Immunosuppressive microenvironment, mechanisms of immune evasion and immunotherapy[J]. *Oncol Lett*, 2020, 20(3): 2075-2090.
27. Batlle E, Massagué J. Transforming growth factor- β signaling in immunity and cancer[J]. *Immunity*, 2019, 50(4): 924-940.
28. Voon YC, Omar IS, Wu MH, et al. Cancer-associated fibroblasts as cellular vehicles in endometrial cancer cell migration[J]. *Oncol Lett*, 2022, 23(1): 3.
29. Li Z, Zhang J, Zhou J, et al. Nodal facilitates differentiation of fibroblasts to cancer-associated fibroblasts that support tumor growth

- in melanoma and colorectal cancer[J]. *Cells*, 2019, 8(6): 538.
30. Yen TT, Wang TL, Fader AN, et al. Molecular classification and emerging targeted therapy in endometrial cancer[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2020, 39(1): 26-35.
 31. Lee YC, Lheureux S, Oza AM. Treatment strategies for endometrial cancer: current practice and perspective[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2017, 29(1): 47-58.
 32. Zakrzewski PK. Canonical TGF β signaling and its contribution to endometrial cancer development and progression-underestimated target of anticancer strategies[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(17): 3900.
 33. Seoane J, Gomis RR. TGF- β family signaling in tumor suppression and cancer progression[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2017, 9(12): a022277.
 34. Connolly EC, Freimuth J, Akhurst RJ. Complexities of TGF- β targeted cancer therapy[J]. *Int J Biol Sci*, 2012, 8(7): 964-978.
 35. Chung CL, Wang SW, Martin R, et al. Pentachloropseudilin inhibits transforming growth factor- β (TGF- β) activity by accelerating cell-surface Type II TGF- β receptor turnover in target cells[J]. *Chembiochem*, 2018, 19(8): 851-864.
 36. Colak S, Ten Dijke P. Targeting TGF- β signaling in cancer[J]. *Trends Cancer*, 2017, 3(1): 56-71.
 37. Huang CY, Chung CL, Hu TH, et al. Recent progress in TGF- β inhibitors for cancer therapy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 134: 111046.
 38. Giaccone G, Bazhenova LA, Nemunaitis J, et al. A phase III study of belagenpumatucel-L, an allogeneic tumour cell vaccine, as maintenance therapy for non-small cell lung cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(16): 2321-2329.
 39. Lee HJ. Recent advances in the development of TGF- β signaling inhibitors for anticancer therapy[J]. *J Cancer Prev*, 2020, 25(4): 213-222.
 40. Cui Q, Lim SK, Zhao B, et al. Selective inhibition of TGF-beta responsive genes by Smad-interacting peptide aptamers from FoxH1, Lef1 and CBP[J]. *Oncogene*, 2005, 24(24): 3864-3874.
 41. Zhao BM, Hoffmann FM. Inhibition of transforming growth factor-beta1-induced signaling and epithelial-to-mesenchymal transition by the Smad-binding peptide aptamer Trx-SARA[J]. *Mol Biol Cell*, 2006, 17(9): 3819-3831.

本文引用: 郭悦, 张三元. TGF- β /Smads信号通路在子宫内膜癌中的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(8): 2014-2019. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.034

Cite this article as: GUO Yue, ZHANG Sanyuan. Research progress of TGF- β /Smads signaling pathway in endometrial cancer[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(8): 2014-2019. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.034