

肌腱蛋白在肿瘤中作用的研究进展

丁皓月, 王毓佳综述, 泥艳红审校

【摘要】 肌腱蛋白(TNC)是一种细胞外基质糖蛋白,在胚胎发育和器官形成过程中高度表达,正常成人组织不表达。但在大多数肿瘤细胞和细胞外间质中TNC表达增高,参与肿瘤细胞增殖、黏附和迁移、肿瘤血管生成及肿瘤免疫等。文章主要就TNC在促进肿瘤发生发展中作用等方面进行综述。

【关键词】 肌腱蛋白;细胞外基质糖蛋白;肿瘤细胞;肿瘤间质

【中图分类号】 R73 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2019)02-0167-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2019.02.012

Research progress in the role of TNC in tumor

DING Hao-yue¹, WANG Yu-jia² reviewing, NI Yan-hong¹ checking

(1. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, 2. Central Laboratory of Stomatology, Nanjing Stomatological Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing 210008, Jiangsu, China)

【Abstract】 Tenascin-C (TNC) is an extracellular matrix glycoprotein that disappears in normal tissues after embryonic development, but is highly expressed in inflammation, tissue damage, and tumors. At present, attention has been paid to the role of TNC in tumor progression. This article will review the role of TNC in promoting tumorigenesis, growth, and metastasis, as well as the diagnosis, treatment, and prognosis of tumors.

【Key words】 Tenascin-c; extracellular matrix glycoprotein; tumor cells; tumor stroma

0 引 言

肌腱蛋白(tenascin-C, TNC)是一种细胞外基质糖蛋白,由美国学者 Bourdon 于 1983 年首次发现,是 Tenascin 家族中最早发现的成员,因早期在肌腱和胚胎中高表达而命名^[1]。TNC 在胚胎形成和器官发育过程中高度表达,参与细胞增殖、迁移、上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)以及实质-间质相互作用等^[2]。胚胎发育完成后 TNC 表达消失,因此在正常成人体内检测不到 TNC,但是在慢性炎症、组织损伤及肿瘤中 TNC 重新表达。目前

较多证据表明,TNC 在大多数恶性肿瘤细胞和细胞外基质中持续高表达,参与肿瘤细胞的多种生物学功能,如调控肿瘤细胞增殖、黏附和迁移、肿瘤血管形成和介导肿瘤免疫等,在促进肿瘤的生长和转移中具有非常重要的作用。TNC 在肿瘤组织中的显著高表达使其成为肿瘤诊断和治疗的潜在基因,本文就 TNC 的结构、来源及其在肿瘤中的功能和作用作一综述。

1 TNC 结构

人类 TNC 基因位于第 9 号染色体上,大小为 97 680 bp,最终编码成一个由 2385 个氨基酸构成的蛋白质^[3]。TNC 是一个具有独特六臂体结构的寡聚糖蛋白,由 N 末端组装结构域、表皮生长因子样重复结构域、纤连蛋白Ⅲ(fibronectin Ⅲ, FN Ⅲ)样重复结构域以及 C 末端纤维蛋白原样的球状区域组成。TNC 的多种功能源于其多变的结构,这种结构使

基金项目:国家自然科学基金(81772880)

作者单位:210008 南京,南京大学医学院附属口腔医院(南京市口腔医院)口腔颌面外科(丁皓月),中心试验室(王毓佳,泥艳红)

通信作者:泥艳红, E-mail: niyanhong12@163.com

TNC 可通过选择性剪接或蛋白修饰获得多种分子形式。人类 TNC 的 FN III 样重复结构域高达 17 个, 其中 9 个区域(A1/2/3/4、B、AD2、AD1、C 和 D)更易受到选择性剪切的影响, 产生了 511 个同形异构体^[4]。结构不同对于 TNC 的功能影响很大, 每个同形异构体具有特异的时空表达特性, 参与不同的细胞过程, 在胚胎发育和肿瘤形成中亦发挥着不同的作用。

2 TNC 表达分布

TNC 在胚胎形成和器官发育过程中至关重要, 主要表达于游走细胞, 见于上皮-间充质交界处、分支化形态的发生部位、致密结缔组织如骨、软骨和肌腱以及中枢神经系统的神经元和胶质细胞等。在正常成人组织内, TNC 表达受到严格的控制, 除干细胞龛(毛囊、小肠隐窝和骨髓)和肌腱外, 其他部位几乎检测不到 TNC 表达^[5]。在病理条件下, 如在急性炎症、损伤和应激下, TNC 重新表达, 血清中亦常伴随 TNC 升高, 炎症细胞和基质细胞是其主要来源^[6]。随着急性炎症和损伤的好转 TNC 表达下调, 但是在慢性炎症和肿瘤中, TNC 表达持续升高, 因此目前对于 TNC 在肿瘤发生发展中的作用越来越受到重视。

目前已知, 癌症的发生发展可由癌巢周边的间质进行调控。TNC 作为一个细胞外基质糖蛋白, 不仅在癌巢组织中表达, 更在癌巢间质成纤维细胞、血管内皮细胞、免疫细胞甚至炎症细胞中表达。TNC 在肿瘤上皮和间质细胞中的共表达调控着癌细胞的行为学和癌组织重塑, 促进了肿瘤微血管形成和肿瘤转移。

2.1 TNC 在癌细胞系和癌组织中表达 许多学者检测了 TNC 在不同种类的癌细胞系和癌组织中表达。Mori 等^[7]发现 TNC 在乳腺癌细胞、口腔癌细胞、黑色素瘤细胞中表达均阳性, 且在恶性程度较高或有转移能力的黑色素瘤细胞中的表达水平较原位黑色素瘤细胞更高。Chiquet-Ehrismann 等^[8]发现肿瘤相关成纤维细胞与乳腺癌 MCF-7 细胞共培养能够显著提高后者 TNC 的表达水平。另外, TNC 的不同亚型在不同癌组织中的表达各异。乳腺癌中 TNC α III B 表达增高, 且与完整大分子相比, TNC 的亚型与肿瘤进程有着更高的相关性, TNC B 或 D 亚型较 TNC 完整大分子更能促进乳腺癌的增殖^[9-10]。肺癌中 FN III C 高表达, 癌细胞来源的 TNC 高表达能够促进肺微转移灶的生长和存活, 提示患者预后

不良^[11-12]。胶质母细胞瘤中 TNC 较多亚型表达增高, 下调 TNC 表达能够促进神经球细胞的黏附, 降低细胞侵袭性, 增强细胞增殖能力, 同时 TNC 下调的肿瘤细胞对抗增殖治疗更加敏感, 这为通过作用于 TNC 基因进行不同时期胶质母细胞瘤的靶向治疗提供了理论依据^[13]。

2.2 TNC 在癌间质中的表达 肿瘤间质中, 在肿瘤坏死因子 α/β 、成纤维细胞生长因子及机械压力的刺激下, 间质细胞可分泌产生 TNC, 其中肿瘤相关成纤维细胞和活化的血管内皮细胞是 TNC 主要来源^[14]。Jahkola 等^[15]发现 TNC 不仅在乳腺癌的癌细胞中表达阳性, 在乳腺癌导管周围亦检测到 TNC 阳性表达, 同时发现在肿瘤进展前缘处 TNC 高表达与乳腺癌的远处肺转移呈正相关, TNC 表达越高, 患者预后越差。在食管鳞癌中, 癌组织 TNC 表达显著高于邻近非肿瘤上皮组织, 基质成纤维细胞中表达显著高于癌细胞表达^[16]。在前列腺癌中 TNC 阳性表达主要定位于基质成纤维细胞的细胞质中, 且 TNC 在间质中的高表达与淋巴结转移和临床分期显著相关, 同时伴随着更高的肿瘤微血管密度和更多肿瘤相关巨噬细胞的浸润, TNC 高表达可能是一个预测前列腺癌不良预后和较低生存率的独立因素^[17]。

2.3 TNC 在循环系统中的表达 TNC 亦能进入循环系统, 血清中 TNC FN III C 高浓度可提示着肺癌具有较强的转移性^[12], 而 FN III B 浓度与尿路上皮癌患者预后成正相关^[18]。

3 TNC 在肿瘤发生及进展中的作用

肿瘤发生是一个涉及到宿主、肿瘤细胞和肿瘤细胞周边微环境(肿瘤间质)之间的多因素、多步骤的连续过程^[19]。这一过程包括肿瘤细胞间黏附能力的降低、增殖能力的增强、肿瘤细胞对细胞外基质和基底膜的降解与破坏、肿瘤新生血管的生成、肿瘤细胞逃逸凋亡及免疫杀伤等。体外实验显示, TNC 能以多种方式影响到肿瘤细胞的行为学, 介导肿瘤细胞黏附、增殖、血管生成以及肿瘤免疫等, 在肿瘤的发生发展和转移中具有重要作用。

3.1 TNC 介导肿瘤细胞黏附和迁移 介导黏附是 TNC 的一个重要的特征, 作为一个调整黏附的细胞外基质蛋白, TNC 具有较强的跟纤连素结合的能力, 能够改变由纤连素和整合素介导的胚胎发育和肿瘤生成^[4,20]。肌动蛋白束-1(actin-bundling protein fascin-1, FSCN1)是肿瘤细胞黏附转移的重要

分子蛋白, Fischer 等^[21]发现 TNC 能够促进 FSCN1 与细胞膜突起之间的相互作用, 通过 FSCN1 蛋白介导肿瘤细胞的黏附和迁移。EMT 是胚胎发育和肿瘤进展中上皮细胞转化成间质细胞的一个过程, 表现为细胞极性和细胞间黏附消失。在胚胎发育的 EMT 过程中, 如在出芽上皮、乳腺和毛囊处甚至组织损伤修复的前缘均可见 TNC 表达^[22]。在肿瘤组织 EMT 过程中, EMT 出现提示肿瘤细胞具有向周围扩散和远处转移的能力。Katoh 等^[22]发现 TNC 可通过 $\alpha V\beta 6$ 和 $\alpha V\beta 1$ 配体降低乳腺癌细胞 MCF-7 细胞黏附能力, 促进 EMT 的进程和癌细胞转移。

3.2 TNC 与肿瘤细胞增殖 Tanaka 等^[23]发现 TNC 表达较高的白血病细胞增殖能力更强。Kawakatsu 等^[24]发现在体外乳腺癌细胞培养中加入含 TNC 血清不仅能够促进癌细胞的增殖, 且能帮助增殖癌细胞尽快适应周围环境, 通过 Notch 和 Wnt 通路促进癌细胞播散及转移。在黑色素瘤细胞中, 敲除 TNC 基因可降低肿瘤细胞增殖, 体内 TNC 敲除能够减少黑色素瘤的远处肺转移^[25]。

3.3 TNC 与肿瘤血管形成 健康成人组织中, TNC 在血管中的表达受到严格调控, 但在血管损伤或重建时 TNC 持续高表达, 见于糖尿病、动脉粥样硬化、克罗恩病、炎症性肠炎或癌症中的血管^[26]。Tanaka 等^[23]将黑色素瘤细胞接种于 TNC 基因敲除小鼠中, 发现 TNC 基因敲除小鼠相对于对照组小鼠肿瘤血管形成显著减少, 血管内皮生长因子显著减少, 提示 TNC 参与肿瘤血管形成过程。TNC 参与肿瘤血管生成的机制目前并不十分清楚, Saupe 等^[27]在神经内分泌癌小鼠模型中发现 TNC 可通过 $\alpha 2\beta 1$ 和 $\alpha V\beta 3$ 等配体与血管内皮细胞结合, 改变血管内皮表型, 通过 Wnt 通路激活血管内皮细胞生长因子活性, 促进血管形成。

3.4 TNC 与肿瘤免疫 TNC 能够通过招募多种细胞因子帮助肿瘤细胞逃避机体的免疫。Puente 等^[28]发现 TNC 可抑制 T 淋巴细胞功能, 协助肿瘤细胞逃避机体免疫, FN III D 尤其是 A1、A2 重复可显著抑制 T 淋巴细胞激活。Parekh 等^[29]在肺癌中发现 TNC 的可变剪接区域可抑制 CD3 诱导的人外周血 T 淋巴细胞增殖, 同时亦能显著抑制分裂原诱导的细胞增殖, 降低 T 淋巴细胞分泌干扰素 γ 。抑制浸润在肿瘤组织中淋巴细胞的抗原特异性免疫反应, 可能是帮助肿瘤细胞逃避攻击并促进其存活的一种机制。TNC 的 FN III 重复中的 2 个结构域可抑制 T 淋巴细胞的活动, FN III 1-5 结构域可通过抑制 $\alpha 5\beta 1$ 和 $\alpha 4\beta 1$

整合蛋白来阻滞 T 淋巴细胞与纤连蛋白的黏附^[30]。

3.5 TNC 与靶向治疗 肿瘤细胞和肿瘤间质成分中 TNC 高表达能够降低肿瘤患者的靶向治疗效果, 导致不良预后。胰腺癌中 TNC 与膜联蛋白 A2 相互作用可降低吉西他滨的药物效果^[31]。黑色素瘤细胞中 TNC 可促进干细胞表达 ATP 转运蛋白从而抵抗阿霉素治疗效果^[25]。上述这些研究表明 TNC 可能是肿瘤的一个潜在的治疗靶点, 深入研究 TNC 与肿瘤靶向治疗的机制, 可为肿瘤患者治疗提供一条新思路^[32]。

4 结 语

恶性肿瘤的微环境与肿瘤细胞间的相互作用在促进恶性肿瘤的进展和转移中具有非常重要的意义^[33]。TNC 在肿瘤细胞、肿瘤间质细胞以及浸润前缘中的表达升高提示 TNC 可能参与肿瘤进展和转移。然而, TNC 分子结构多样性和功能复杂性决定了其在不同肿瘤和同一肿瘤的不同发展阶段中的作用不尽一致。只有深入进行 TNC 的功能研究, 才能更好的探索 TNC 作为肿瘤生物靶标的可能性。

[参考文献]

- [1] Bourdon MA, Wikstrand CJ, Furthmayr H, *et al.* Human glioma-mesenchymal extracellular matrix antigen defined by monoclonal antibody[J]. *Cancer Res*, 1983, 43(6): 2796-2805.
- [2] 农云宏, 白浪. Tenascin-C 促进肿瘤转移的分子机制研究进展[J]. *生物医学工程学杂志*, 2015, 32(1): 240-244.
- [3] Midwood KS, Orend G. The role of tenascin-C in tissue injury and tumorigenesis[J]. *J Cell Commun Signal*, 2009, 3(3-4): 287-310.
- [4] Yoshida T, Akatsuka T, Imanaka-Yoshida K. Tenascin-C and integrins in cancer[J]. *Cell Adh Migr*, 2015, 9(1-2): 96-104.
- [5] Wiese S, Faissner A. The role of extracellular matrix in spinal cord development[J]. *Exp Neurol*, 2015, 274(Pt B): 90-99.
- [6] Fluck M, Tunc-Civelek V, Chiquet M. Rapid and reciprocal regulation of tenascin-C and tenascin-Y expression by loading of skeletal muscle[J]. *J Cell Sci*, 2000, 113(Pt 20): 3583-3591.
- [7] Mori M, Muramatsu Y, Yamada K, *et al.* Intracellular localization of tenascin in squamous cell carcinoma of oral cavity: an immunohistochemical study[J]. *Anticancer Res*, 1996, 16(5B): 3075-3079.
- [8] Chiquet-Ehrismann R, Kalla P, Pearson CA. Participation of tenascin and transforming growth factor-beta in reciprocal epithelial-mesenchymal interactions of MCF7 cells and fibroblasts[J]. *Cancer Res*, 1989, 49(15): 4322-4325.
- [9] Adams M, Jones JL, Walker RA, *et al.* Changes in tenascin-C isoform expression in invasive and preinvasive breast disease

- [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(11): 3289-3297.
- [10] Hancox RA, Allen MD, Holliday DL, *et al.* Tumour-associated tenascin-C isoforms promote breast cancer cell invasion and growth by matrix metalloproteinase-dependent and independent mechanisms[J]. *Breast Cancer Res*, 2009, 11(2): R24.
- [11] Pedretti M, Soltermann A, Arni S, *et al.* Comparative immunohistochemistry of L19 and F16 in non-small cell lung cancer and mesothelioma: two human antibodies investigated in clinical trials in patients with cancer[J]. *Lung cancer*, 2009, 64(1): 28-33.
- [12] Ishiwata T, Takahashi K, Shimanuki Y, *et al.* Serum tenascin-C as a potential predictive marker of angiogenesis in non-small cell lung cancer[J]. *Anticancer Res*, 2005, 25(1B): 489-495.
- [13] Xia S, Lal B, Tung B, *et al.* Tumor microenvironment tenascin-C promotes glioblastoma invasion and negatively regulates tumor proliferation[J]. *Neuro Oncol*, 2016, 18(4): 507-517.
- [14] Mackie EJ, Chiquet-Ehrismann R, Pearson CA, *et al.* Tenascin is a stromal marker for epithelial malignancy in the mammary gland[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987, 84(13): 4621-4625.
- [15] Jähkola T, Toivonen T, von Smitten K, *et al.* Expression of tenascin in invasion border of early breast cancer correlates with higher risk of distant metastasis[J]. *Int J Cancer*, 1996, 69(6): 445-447.
- [16] Yang ZT, Yeo SY, Yin YX, *et al.* Tenascin-C, a Prognostic Determinant of Esophageal Squamous Cell Carcinoma[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0145807.
- [17] Ni WD, Yang ZT, Cui CA, *et al.* Tenascin-C is a potential cancer-associated fibroblasts marker and predicts poor prognosis in prostate cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 486(3): 607-612.
- [18] Gecks T, Junker K, Franz M, *et al.* B domain containing Tenascin-C: a new urine marker for surveillance of patients with urothelial carcinoma of the urinary bladder? [J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(21-22): 1931-1936.
- [19] 左衍海, 施 鑫. 恶性肿瘤转移机制研究新进展[J]. *医学研究生学报*, 2008, 21(3): 293-297.
- [20] Huang W, Chiquet-Ehrismann R, Moyano JV, *et al.* Interference of tenascin-C with syndecan-4 binding to fibronectin blocks cell adhesion and stimulates tumor cell proliferation[J]. *Cancer Res*, 2001, 61(23): 8586-8594.
- [21] Fischer D, Tucker RP, Chiquet-Ehrismann R, *et al.* Cell-adhesive responses to tenascin-C splice variants involve formation of fascin microspikes[J]. *Mol Biol Cell*, 1997, 8(10): 2055-2075.
- [22] Katoh D, Nagaharu K, Shimojo N, *et al.* Binding of alphavbeta1 and alphavbeta6 integrins to tenascin-C induces epithelial-mesenchymal transition-like change of breast cancer cells[J]. *Oncogenesis*, 2013, 2(8): e65.
- [23] Tanaka K, Hiraiwa N, Hashimoto H, *et al.* Tenascin-C regulates angiogenesis in tumor through the regulation of vascular endothelial growth factor expression[J]. *Int J Cancer*, 2004, 108(1): 31-40.
- [24] Kawakatsu H, Shiurba R, Obara M, *et al.* Human carcinoma cells synthesize and secrete tenascin in vitro[J]. *Jpn J Cancer Res*, 1992, 83(10): 1073-1080.
- [25] Fukunaga-Kalabis M, Martinez G, Nguyen TK, *et al.* Tenascin-C promotes melanoma progression by maintaining the ABCB5-positive side population[J]. *Oncogene*, 2010, 29(46): 6115-6124.
- [26] Van Obberghen-Schilling E, Tucker RP, Saupe F, *et al.* Fibronectin and tenascin-C: accomplices in vascular morphogenesis during development and tumor growth[J]. *Int J Dev Biol*, 2011, 55(4-5): 511-525.
- [27] Saupe F, Schwenzer A, Jia Y, *et al.* Tenascin-C downregulates wnt inhibitor dickkopf-1, promoting tumorigenesis in a neuroendocrine tumor model[J]. *Cell Rep*, 2013, 5(2): 482-492.
- [28] Puente Navazo MD, Valmori D, Ruegg C. The alternatively spliced domain TnFnIII A1A2 of the extracellular matrix protein tenascin-C suppresses activation-induced T lymphocyte proliferation and cytokine production[J]. *J Immunol*, 2001, 167(11): 6431-6440.
- [29] Parekh K, Ramachandran S, Cooper J, *et al.* Tenascin-C, over expressed in lung cancer down regulates effector functions of tumor infiltrating lymphocytes[J]. *Lung cancer*, 2005, 47(1): 17-29.
- [30] Hauzenberger D, Olivier P, Gundersen D, *et al.* Tenascin-C inhibits beta1 integrin-dependent T lymphocyte adhesion to fibronectin through the binding of its fnIII 1-5 repeats to fibronectin[J]. *Eur J Immunol*, 1999, 29(5): 1435-1447.
- [31] Gong XG, Lv YF, Li XQ, *et al.* Gemcitabine resistance induced by interaction between alternatively spliced segment of tenascin-C and annexin A2 in pancreatic cancer cells[J]. *Biol Pharm Bull*, 2010, 33(8): 1261-1267.
- [32] 黄迎娣, 崔 蕾, 黄利鸣, 等. 上皮间质转化与肿瘤耐药[J]. *东南国防医药*, 2014, 16(6): 624-628.
- [33] 胡翰青, 刘 蔚, 马行健, 等. P53 蛋白、VEGF 和 CD34 在涎腺腺样囊性癌中的表达及意义[J]. *东南国防医药*, 2013, 15(6): 592-593.

(收稿日期:2018-08-08; 修回日期:2018-09-20)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:吕铿烽)