

Research Progress of Tropomyosin in Tumor

Yalun Guo Miao Liu Chanchan Hu*

Department of Oncology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei, 063000, China

Abstract

The development of tumor is closely related to many factors, and its specific mechanism has always been a research hotspot in the field of scientific research. The tropomyosin family (TPM) is a group of proteins closely related to cytoskeleton and actin. Recent studies have shown that they play an important role in many malignant tumors, participate in many biological activities, including cell proliferation, invasion and migration, and have been used as biomarkers of many cancers. However, the expression of different subtypes of TPM in different tumors are different, and the specific mechanism has not been fully explained. Its complexity and diversity make the current research still in the stage of continuous exploration. This article reviews the possible mechanism of TPM in cancers and the relationship between various subtypes and different tumors, in order to provide a new direction for early diagnosis and treatment of cancers.

Keywords

tropomyosin; tumors; mechanisms; research progress; literature review

原肌球蛋白在肿瘤中的研究进展

郭亚伦 刘淼 胡潺潺*

承德医学院附属医院肿瘤科, 中国·河北承德 063000

摘要

肿瘤的发展与多种因素密切相关, 其具体机制一直是科研领域的研究热点。原肌球蛋白家族 (tropomyosin, TPM) 是一组与细胞骨架和肌动蛋白密切相关的蛋白质, 近年来的研究表明它们在多种恶性肿瘤中发挥重要作用, 参与多种生物学活动, 包括细胞增殖、侵袭和迁移, 并已被用作多种癌症的生物标志物。然而TPM不同亚型在不同的肿瘤中的表达及作用存在差异, 具体机制尚未完全解释清楚, 其复杂性和多样性使目前研究仍处于不断探索阶段。本文综述TPM在肿瘤中可能的作用机制及其各种亚型与不同肿瘤的关系, 以期对肿瘤的早期诊断及治疗提供新的方向。

关键词

原肌球蛋白; 肿瘤; 机制; 研究进展; 文献综述

1 引言

原肌球蛋白 (tropomyosin, TPM) 是肌肉收缩过程中的一种重要调节蛋白, 在真核细胞中广泛存在, 目前尚未在原核细胞中发现。原肌球蛋白最初是由 Bailey^[1] 在肌原纤维中发现, 参与骨骼肌、心肌、平滑肌的收缩过程。TPM 覆盖在肌动蛋白形成的细肌丝上, 通过肌球蛋白与肌动蛋白的相互作用, 完成肌丝滑行的过程。除了在肌肉细胞中, TPM 在非肌肉细胞中也有表达。TPM 在肌肉细胞中的突变涉及心脏和骨骼肌疾病, TPM 蛋白参与许多良性肌病的调节, 如重症肌无力和家族性肥厚型心肌病, 在非肌肉细胞中的功能较为复杂, 许多研究表明 TPM 表达的改变与恶性肿瘤的

发生关系密切, 参与了肿瘤的生长和扩散^[2]。本文综述了原肌球蛋白家族的各种可能作用机制及与不同肿瘤的关系。

2 原肌球蛋白家族

到目前为止, 哺乳动物中已经被确认的 TPM 基因有四个, 分别命名为 TPM1、TPM2、TPM3、TPM4, 经可变的启动子和 RNA 序列可产生 40 多种同源异构体。这些 TPM 亚型通常根据分子量分为两大类: 高相对分子量组 (HMW) 和低相对分子量组 (LMW), 其中 HMW 组长度约为 284 个氨基酸 (33-40kDa), 以 Tpm1.6 (旧称 Tm2)、Tpm1.7(Tm3)、Tpm1.4 (Tm6)、Tpm2.1 (Tm1)、Tpm4.1 (Tm4.1) 为主; LMW 组长度约为 248 个氨基酸 (28-32kDa), 以 Tpm1.8 (Tm5a)、Tpm1.9 (Tm5b)、Tpm3.1 (Tm5NM1)、Tpm4.2 (Tm4) 为主^[3]。大量的研究表明, HMW 组 TPM 在乳腺癌、结肠癌、膀胱移行细胞癌、神经母细胞瘤中表达下调, 而 LMW 组 TPM 在胃癌、胰腺癌中高表达, 促进癌细胞的侵袭转移。

【作者简介】郭亚伦 (1999-), 男, 中国河南洛阳人, 在读硕士, 住院医师, 从事肿瘤的综合治疗研究。

【通讯作者】胡潺潺 (1981-), 女, 中国河北承德人, 硕士, 主任医师, 从事恶性肿瘤的放疗及综合治疗研究。

3 原肌球蛋白与肿瘤的相关机制

目前 TPM 在肿瘤中的作用机制尚不十分清楚,越来越多的研究倾向于探讨这一方面,目前 TPM 与肿瘤相关的机制可能涉及以下几个方面。

3.1 上皮间充质转化

TPM 基因可以通过调节肌动蛋白参与细胞移动、物质转运、细胞骨架的维持等,可能有利于上皮间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)。EMT 是肿瘤细胞的原位侵袭和远处转移的关键过程,而 TPM 表达的变化会使细胞骨架重构,细胞形态发生变化,进而导致 EMT 的发生。研究发现,TPM3 基因表达下调导致 E-钙粘蛋白水平降低,波形蛋白表达增加,导致胰腺癌细胞形态改变,恶性程度增加,有利于胰腺癌通过 EMT 转移^[4]。还有研究发现,TPM3 可以上调 MMP2 和 MMP9 的表达,诱导 EMT 的进展,并激活食管鳞癌细胞的增殖、迁移和转移^[5]and its specific mechanisms have been a hot research topic in the field of scientific research. The tropomyosin family (Tpm. 这些研究都证明了 TPM 基因的表达异常诱导了 EMT 的发生,并最终导致了肿瘤的形成与转移。

3.2 Ras 蛋白信号通路

Ras 蛋白信号通路在膀胱癌和乳腺癌、胆管癌中 TPM1 的下调中发挥重要作用。Ras 基因是细胞正常生长和恶性转化中的关键调节因子,TPM 可以通过 RAS 基因控制的微管、微丝系统重构及信号转导通路起作用,并且需要其它细胞骨架蛋白的共同参与才能完成^[6]。在 TPM 表达的调控中,RAS 基因的直接突变作用较小,而 RAS 及其两个重要的下游信号通路 (RAS/PI3K/AKT 和 RAS/MEK/ERK) 在 TPM 的调控和抑制中起着重要作用。

3.3 启动子高甲基化

研究证实启动子的甲基化与组蛋白去乙酰化所致的染色质重塑等表观遗传学机制也参与了 TPM 的表达调控。通过对食管鳞状细胞癌的研究发现,抑制甲基化可以上调 TPM1,这一结果提示启动子甲基化在食管癌的 TPM1 下调中的作用^[7]。启动子高甲基化是一种常见的表观遗传机制,在人类癌症中起着重要作用,也是癌症治疗有希望的靶点。

3.4 失巢凋亡

失巢凋亡是一种由细胞和细胞外基质与其他细胞失去接触而诱导的一种特殊的程序化细胞死亡,主要是防止细胞异常生长或者黏附在异常的细胞外基质上。而抵抗失巢凋亡是肿瘤转移的一个特点,能使肿瘤细胞脱离细胞外基质的粘附和细胞间的接触之后,可以抵抗凋亡得以存活,通过循环系统扩散到远处的其他器官,形成转移灶。在乳腺癌细胞中 TPM1 的下调可以诱导失巢凋亡抵抗,而使 TPM1 表达增强可以增加肌动蛋白丝的数量,恢复应力纤维网,调节活性粘着斑,显著增加了黏着斑的面积,增加了对肿瘤细胞失巢凋亡的敏感性^[8]。对 TPM2 也有类似的发现,TPM 被证实

为失巢凋亡的“传感器”,使肿瘤细胞失巢凋亡。

3.5 MicroRNA

MicroRNA-21 是人类各种实体恶性肿瘤中研究最频繁的微小 RNA,在多种人类肿瘤细胞中过表达。目前研究证实,在乳腺癌 MCF-7 细胞系中,miR-21 在翻译水平调控 TPM1 的表达,且 TPM1 过表达可抑制肿瘤细胞粘附依赖性生长,提示 TPM1 可能是肿瘤抑制因子。此外在乳腺癌 MDA-MB-231 细胞系中,抑制 miR-21 可显著减少乳腺癌 MDA-MB-231 细胞的侵袭和肺转移,而 TPM1 过表达同样可减少 MDA-MB-231 细胞侵袭,由此表明 miR-21 通过调节 TPM1 表达参与了肿瘤细胞的侵袭和转移^[9],这在胃癌、宫颈癌、食管鳞癌中也有类似的发现。而其他的微小 RNA,例如 miR-193a、miR-558、miR-107 也被发现可通过抑制 TPM,促进肿瘤细胞的增殖、侵袭与转移能力。

4 TPM 在不同肿瘤中的作用

TPM 通常作为肿瘤抑制因子发挥作用,也可在某些肿瘤中发挥促癌作用,TPM 在肿瘤中相互矛盾的作用表明其具有复杂的功能,可能与其多种多样的亚型有关。

4.1 TPM 与胆管癌的关系

TPM1 在胆管癌 HuCC-T1 细胞中下调,Ras 信号通路以及 DNA 甲基化、组蛋白去乙酰化和 miR-21 上调在抑制 HuCC-T1 细胞中 TPM1 表达中起重要作用。发现与癌旁组织相比,肝内胆管癌组织中 TPM1 的表达显著降低,TPM1 的下调与 TNM 分期和肿瘤大小呈负相关,这与上述研究的结果一致。因此,通过抑制遗传和表观遗传机制上调 TPM1 可能是治疗胆管癌的有前景的药物^[10]。

4.2 结肠癌

在结肠癌血清中 TPM4 显著增高,这可能是由结肠癌组织中 TPM4 蛋白释放入外周血造成的,联合血清 Tm4、CEA 和 CA199 对结肠癌具有诊断及预后评估价值,且与结肠癌分期、组织学类型、分化程度显著相关^[11]。

4.3 肺癌

研究发现 TPM1 基因表达水平及阳性表达率均明显低于癌旁组织,与患者病理分类密切相关,同时 3 年随访结果显示,TPM1 高表达组的生存率显著高于 TPM1 低表达组,说明 TPM1 表达水平是影响非小细胞肺癌患者预后的危险因素,在非小细胞肺癌发生发展及预后评估中具有重要的意义,可为靶向治疗提供参考依据^[12]。

4.4 膀胱癌

TPM1 在肿瘤组织中的表达与癌旁组织相比显著下调,是促进肿瘤进展的枢纽基因,有望成为膀胱癌诊断和预后的标志物^[13]。其中 TPM1 的高分子量亚型 TM2 和 TPM2 的高分子量亚型 TM1 在膀胱肿瘤标本中的表达水平大幅度下降^[14]。然而 TPM1 的低分子量亚型 TM5 在膀胱尿路上皮癌组织的表达明显增高,并且 TM5 表达水平与膀胱癌病理分

级、临床分期及预后亦密切相关，TM5 蛋白的高表达可促进肿瘤细胞恶性增殖、侵袭，预示着预后不良^[15]。TPM 不同亚型对肿瘤这种相反的作用可能与其分子量相关，高分子量亚型往往发挥着抑癌作用，而低分子量亚型通常参与了肿瘤的发生发展。高分子量 TPM 的抑癌作用可能是因其可以增强肌动蛋白应力纤维形成和细胞基质粘附，在 TGF- β 介导的细胞运动和侵袭控制中发挥作用，使肿瘤细胞运动性减弱。

4.5 肾癌

对原肌球蛋白家族各主要成员 (TPM1~4) 在肾癌组织与肾癌细胞系中的表达水平进行系统检测与评价，发现仅 TPM1 在肾癌中表达下调。更重要的是，TPM1 表达降低发生在所有类型的肾细胞癌中，如肾透明细胞癌、嫌色肾细胞癌或其他肾细胞癌，并且还较大的肿瘤大小、较低的 Fuhrman 核分级和较差的术后预后相关。这表明 TPM1 的下调可能是肾细胞癌临床发展过程中的早期事件^[16]。

5 结语

目前的研究表明，TPM 主要通过 EMT、启动子高甲基化、Ras 信号通路、失巢凋亡、MicroRNA 等途径在肿瘤中发挥作用，通过研究这些机制，有望为相关肿瘤的治疗提供新靶点。此外，TPM 不同亚型在肿瘤的发生、发展中发挥着不同的作用，高相对分子量亚型在肿瘤组织中低表达，属于肿瘤抑制因子，而低相对分子量亚型在一些肿瘤中高表达，促进肿瘤发展，并且同一亚型在不同肿瘤中的作用也可能相反，例如，TPM2 在乳腺癌细胞系中表达水平上调，表明其在促进肿瘤转移进展中的潜在作用^[17]，但在肺腺癌中 TPM2 却发挥抗癌作用^[18]。因此 TPM 在肿瘤中的作用仍需深入研究，其作用是否是各种机制相互影响、多种亚型的相互作用叠加的结果，也需进一步分析。综上所述，我们需要更多的研究来更好地了解 TPM 在体内的功能和机制，TPM 具有作为未来肿瘤候选治疗靶点的潜力，让肿瘤患者看到新的希望。

参考文献

- [1] BAILEY K. Tropomyosin: a new asymmetric protein component of muscle.[J].Nature,1946.
- [2] WANG J, TANG C, YANG C, et al. Tropomyosin-1 functions as a tumor suppressor with respect to cell proliferation, angiogenesis and metastasis in renal cell carcinoma[J]. Journal of Cancer, 2019, 10(10): 2220-2228.
- [3] SAVILL S A, LEITCH H F, HARVEY J N, et al. Functional structure of the promoter regions for the predominant low molecular weight isoforms of tropomyosin in human kidney cells[J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2012, 113(11): 3576-3586.
- [4] ZHOU S, MA X, WANG Z-J, et al. Research on the establishment of a tpm3 monoclonal stable transfected panc-1 cell line and the experiment of the emt occurrence in human pancreatic cancer[J]. OncoTargets and Therapy, 2019, Volume 12: 5577-5587.
- [5] MENG Y, HUANG K, SHI M, et al. Research advances in the role of the tropomyosin family in cancer[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(17): 13295.
- [6] 崔冀,康玉博,黄帅,等.蛋白质组学检测 β -原肌球蛋白在结肠癌组织中的表达[J].中国病理生理杂志,2009,25(8):1509-1512.
- [7] ZARE M, JAZII F R, SOHEILI Z, et al. Downregulation of tropomyosin-1 in squamous cell carcinoma of esophagus, the role of ras signaling and methylation[J]. Molecular Carcinogenesis, 2012, 51(10): 796-806.
- [8] Shantaram B ,Ruchi T ,Giulia B , et al.Resensitization of breast cancer cells to anoikis by tropomyosin-1: role of Rho kinase-dependent cytoskeleton and adhesion.[J].Oncogene,2005.
- [9] Shuomin Z ,Min-Liang S ,Hailong W , et al.MicroRNA-21 targets the tumor suppressor gene tropomyosin 1 (TPM1).[J].The Journal of biological chemistry,2007.
- [10] Wei Y ,Xiaoyuan W ,Wei Z , et al.Genetic and epigenetic alterations are involved in the regulation of TPM1 in cholangiocarcinoma.[J]. International journal of oncology,2013.
- [11] 王华国,林胜.原肌球蛋白-4联合cea、ca19-9在结肠癌中的表达及其临床意义[J].标记免疫分析与临床,2019,26(2):254-258+321.
- [12] 郝登荣,张宇祥.GATA6和TPM1在非小细胞肺癌中的表达及临床意义[J].中国医药生物技术,2019,14(1):52-57.
- [13] 赵阳,常富江,葛雷,等.膀胱癌诊断与预后相关基因TPM1和CALD1的筛选及验证[J].肿瘤防治研究,2021,48(9):827-832.
- [14] 包世新,杨为民.原肌球蛋白及其在膀胱癌中的表达[J].现代泌尿外科杂志,2006(3):185-186.
- [15] 包世新,杨为民,袁晓奕,等.膀胱尿路上皮癌中原肌球蛋白5的表达及其临床意义[J].现代泌尿外科杂志,2009,14(5):331-333.
- [16] WANG J, GUAN J, LU Z, et al. Clinical and tumor significance of tropomyosin-1 expression levels in renal cell carcinoma[J]. Oncology Reports, 2015, 33(3): 1326-1334.
- [17] LI D-Q, WANG L, FEI F, et al. Identification of breast cancer metastasis-associated proteins in an isogenic tumor metastasis model using two-dimensional gel electrophoresis and liquid chromatography-ion trap-mass spectrometry[J]. 2006.
- [18] Peng D ,Jing C ,Hongyan L , et al.Tropomyosin 2 exerts anti-tumor effects in lung adenocarcinoma and is a novel prognostic biomarker.[J].Histology and histopathology,2022.