

MTA2 与妇科恶性肿瘤的关系及研究进展

The Relationship between MTA2 and Gynecological Malignancies and Its Research Progress

李瑞¹ 索静^{2*}

Rui Li¹ Jing Suo^{2*}

1. 内蒙古医科大学 中国·内蒙古 呼和浩特 010000

2. 内蒙古医科大学附属医院 中国·内蒙古 呼和浩特 010000

1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China

2. Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China

摘要: MTA2 是近年来广受关注的肿瘤相关因子, 参与多种恶性肿瘤的发生、发展过程。MTA2 在多种恶性肿瘤中的作用机制是目前学者们的研究热点, 希望可以以 MTA2 为靶点通过其分子作用机制研究出恶性肿瘤新的治疗药物及措施。目前 MTA2 与妇科恶性肿瘤的相关性研究虽尚少, 但均已证明其与妇科恶性肿瘤的产生及进展密切相关, 因此对 MTA2 与宫颈癌、卵巢癌、子宫内膜癌的关系进行阐述, 明确其在妇科恶性肿瘤的作用, 从而为未来研究提供方向。

Abstract: MTA2 is a tumor related factor that has attracted wide attention in recent years, and it participates in the occurrence and development of various malignant tumors. At present, there are few studies on the correlation between MTA2 and gynecological malignancies, but they have all proved that MTA2 is closely related to the generation and progress of gynecological malignancies. Therefore, this paper describes the relationship between MTA2 and gynecological malignancies, and clarifies its role in gynecological malignancies, so as to provide direction for future research.

关键词: MTA2; 卵巢癌; 宫颈癌; 子宫内膜癌

Keywords: MTA2; oophoroma; cervical cancer; endometrial carcinoma

DOI: 10.12346/pmr.v4i4.7115

1 引言

妇科恶性肿瘤是女性生殖系统常见疾病, 发病率呈逐年上升且年轻化趋势, 是威胁女性生命健康及生存质量的重要因素, 其发生、发展机制复杂, 目前仍在探索当中。近年来转移相关蛋白家族与恶性肿瘤的关系成为研究热点, 已有多项研究证明 MTA 家族与肿瘤的侵袭、转移等行为具有相关性。其中 MTA2 与肿瘤的关系成为近些年来研究的热点, 其在与妇科恶性肿瘤的关系中也备受关注。接下来论文将对 MTA2 与妇科恶性肿瘤之间的关系进行阐述。

制基因表达, 影响转录调控, 促进肿瘤细胞的侵袭和转移能力, 最终促进恶性肿瘤的发生、进展。

近年来, 多项研究显示, MTA2 广泛参与肿瘤的发生和发展, 在多种肿瘤中均异常表达, 与肿瘤生物学特性及不良预后相关, 并且可通过多种分子机制对肿瘤细胞的增殖、转移、侵袭等行为进行调节。

MTA2 与其他恶性肿瘤的关系及分子机制的研究已初具成果, 而近年来研究也表明, MTA2 与多种妇科恶性肿瘤的发生、发展亦有着密切联系。

2 MTA2 的基本情况

转移相关基因 (Metastasis-associated genes, MTA) 是一类重要的肿瘤转移相关基因, 可通过影响染色质重塑从而控

3 MTA2 与妇科恶性肿瘤

3.1 MTA2 与宫颈癌

宫颈癌是妇科常见恶性肿瘤之一, 也是女性癌症死亡的

【作者简介】李瑞 (1996-), 女, 中国内蒙古呼和浩特人, 在读硕士, 从事妇科肿瘤研究。

【通讯作者】索静 (1975-), 女, 中国内蒙古呼和浩特人, 硕士, 主任医师, 从事妇科肿瘤与腔镜研究。

第四大原因。虽然目前通过接种疫苗、两癌筛查、手术、放疗和化疗等各种类型的预防和治疗手段,宫颈癌的发病率和死亡率有所下降,但是仍有许多患者预后不佳。因此深入探讨宫颈癌发病机理,寻求新的治疗对策,仍然是我们目前的研究重点。MTA2是近年来发现的一种与肿瘤密切相关的蛋白,已证明MTA2在多种恶性肿瘤中呈现高表达,但是在宫颈癌中MTA2的生物学功能和作用机制仍在研究中。

研究发现MTA2蛋白主要存在于CSCC组织细胞核中,并在正常宫颈组织、宫颈SIL组织、CSCC组织中的表达量逐渐升高^[1]。已有研究证明MTA2表达会随着宫颈癌的侵袭和转移程度而逐渐升高。在MTA2与患者生存期的相关性研究中,MTA2蛋白表达与患者生存期明显相关,与在结肠癌^[2]中的研究一致,说明MTA2表达与宫颈癌预后有关。Chia-Liang Lin等^[3]研究也发现宫颈SIL组织中MTA2的表达明显高于宫颈正常组织,且与CIN I及CIN II相比,在CIN III中MTA2的表达显著上调,表明MTA2的表达与宫颈癌的肿瘤分级呈正相关。同时通过体外和体内实验发现MTA2与宫颈癌细胞的迁移和侵袭能力有关,并首次证明了MTA2在宫颈癌细胞转移中的作用和可能机制,发现MTA2的下调使miR-7抑制转录因子特异性蛋白1(Sp1)并诱导KLK10表达,从而抑制细胞迁移和侵袭能力,表明miR-7/Sp1轴可作为MTA2的效应器影响宫颈癌细胞的迁移。2021年Chia-Liang Lin等^[4]也证明了MTA2在宫颈癌组织中高表达,且与宫颈癌的不良预后相关,并发现了其另一作用机制,证明了沉默MTA2通过诱导ASK1/MEK3/p38/YB-1轴而明显抑制宫颈癌细胞的转移能力,推测针对MTA2及其信号通路为靶点可能是治疗宫颈癌的一种有前途的策略。目前研究显示MTA2与宫颈癌有关,推测其可作为宫颈癌预后的预测因子。对于其作用于宫颈组织的相关分子机制有所研究,但仍不全面,需继续探索,从而以MTA2作为新的靶点为宫颈癌的诊治提供新的方向。

3.2 MTA2与卵巢癌

卵巢癌是女性生殖系统肿瘤中死亡率最高的一种,其起病隐匿,且缺乏高度敏感性、特异度指标,所以多数病人就诊时已经发展到了晚期。近年来,在分子生物学的基础上,对各种基因、基因表达产物和信号传导途径等进行了深入研究,为临床靶向治疗建立基础和提供方向。而MTA2已在多种肿瘤中推测可作为生物学标记物及治疗靶点。所以与其与卵巢癌的关系也引起了研究者的关注。

早在2006年JI Yuxin等^[5]在4种不同的卵巢癌细胞系(SW626、A27、SK OV3和CAOV3)中进行MTA2的表达分析发现,W626和A27表达的MTA2蛋白水平高于SKOV3和CAOV3,说明其在强侵袭和迁移细胞系中呈高表达,证明MTA2表达与卵巢癌细胞系的侵袭和转移能力显著相关;进一步发现在恶性或交界性卵巢组织中MTA2的表达高于良性和正常卵巢组织,推测MTA2可能参与了卵巢上

皮癌的早期形成,并在维持恶性细胞生长中起重要作用。甄娟等^[6]用Western blot和免疫组织化学方法检测了51例卵巢巢上皮性癌和40例良性卵巢肿瘤组织,结果显示MTA2在卵巢癌组织中的表达升高,是卵巢巢上皮性癌患者预后的独立危险因素。对随访满5年的30例卵巢巢上皮性癌患者进行随访发现,与MTA2阳性者相比,阴性者生存时间明显增高,且单因素及多因素生存分析结果均表明MTA2表达是卵巢巢上皮性癌患者预后的影响因素之一,证明MTA2可作为卵巢巢恶性肿瘤的评价预后的指标。奥拉帕尼作为BRCA突变卵巢癌患者维持治疗的靶向药物于2014年被EMA批准应用,2021年在胃癌患者中研究发现MTA2表达水平与细胞对奥拉帕尼的敏感性呈正相关,并证明MTA2可通过加重奥拉帕尼在癌细胞中诱导的复制应激而赋予奥拉帕尼敏感性,协同增强复制应激相关的DNA损伤,导致癌细胞死亡,从而将MTA2鉴定为胃癌细胞对奥拉帕尼更高敏感性的生物标志物^[7],而奥拉帕尼作为卵巢癌患者的靶向药物,是否也与MTA2有关呢?我们还不得而知,需要对卵巢癌中MTA2的分子机制进行研究。虽然以上研究证明了MTA2在卵巢癌的发生、发展中发挥重要作用,提示MTA2蛋白可为卵巢癌进展、转移及预测预后提供参考指标。但目前针对MTA2参与卵巢组织恶变的作用机制尚不清楚,仍然亟待我们进一步地研究和探讨,以期能为卵巢癌治疗提供新的见解。

3.3 MTA2与子宫内膜癌

子宫内膜癌作为常见的女性生殖系统肿瘤之一,据统计其发病率和死亡率在全球范围内呈上升趋势。尽管许多基因、蛋白及信号因子在子宫内膜恶变的过程中起着重要的作用,但其确切的分子机制尚未完全阐明。近年来MTA2与恶性肿瘤的关系受到医学研究人员的关注,发现其与恶性肿瘤的发生、发展有关。但是关于MTA2与子宫内膜癌的相关性研究相对其他肿瘤而言较少。

高灵通^[8]应用GCB数据库对MTA2进行了检测,结果显示MTA2高表达于大部分肿瘤中,并发现在子宫内膜癌患者中亦可表达上调。且首先在研究中发现于子宫内膜癌组织中MTA2蛋白表达上调,并与Ki-67表达呈正相关,而Ki-67的高表达与子宫内膜癌患者的生存率低有关。同样在肝癌相关研究中^[9]显示,在肝癌组织中MTA2和Ki-67表达均增加,证明其表达水平可能是判断肝癌患者预后的一个重要指标。因此,提示MTA2在子宫内膜癌中的高表达也可以作为预测患者预后的指标。进一步研究发现不同细胞分级组织其MTA2表达水平不同且逐渐升高,I级、II和III级的表达水平分别为70.37%、83.33%和100.00%,表明MTA2的表达水平与子宫内膜癌的细胞分级程度具有正相关性,是诊断及判断分级程度的潜在指标。在体外实验中,将被MTA2干扰后的细胞株进行培养,发现其细胞增殖速度显著低于未被干扰者,且干扰细胞G1期细胞增多,G2期细胞减少,说明MTA2可阻滞细胞周期,抑制细胞的增殖。

郭静等^[10]也证明了MTA2在子宫内膜癌患者病灶组织中表达会明显升高。但与其他肿瘤的研究结果不同,MTA2的高表达不会对其生物学特性产生影响,对子宫内膜癌患者临床病理特征的进展也无明显影响,可能是MTA2在不同肿瘤组织中扮演着不同的角色,也可能是此研究具有一定的局限性。虽然目前有许多关于MTA2与其他恶性肿瘤相关性的机制研究,但迄今为止未有关于MTA2与子宫内膜癌的机制研究,尚有待继续研究。

4 展望及不足

目前MTA2与恶性肿瘤的关系及其作用机制已有许多研究,并依据其相关分子机制及作用靶点,应用于临床实践中,如伏立诺他这是由于MTA2依赖于相关的HDAC活性来介导靶蛋白翻译后修饰的作用,从而以HDAC复合物为靶点而研发,目前已被批准用于皮肤T细胞淋巴瘤。但其针对妇科恶性肿瘤的研究目前尚少,虽然已发表的研究表明,MTA2在妇科恶性肿瘤的发生、发展中具有特异性调节作用,但其调节途径的分子机制尚未完全阐明,未来需要进行更多临床研究继续揭示其调节途径中的其他分子机制,以期发现MTA2在妇科恶性肿瘤中具体作用,为妇科恶性肿瘤提供新的诊疗策略及发现新的治疗靶点,实现肿瘤患者的精准靶向治疗,为患者带来新的希望,推进妇科恶性肿瘤的诊疗进程。

参考文献

- [1] 肖浪潮,黄守国,程虹,等.子宫颈鳞癌中转移相关基因2的表达及其与预后的关系[J].中南大学学报(医学版),2016,41(10):1031-1038.
- [2] Ding W,Hu W,Yang H, et al.Prognostic correlation between MTA2 expression level and colorectal cancer[J].Int J Clin Exp Pathol,2015,8(6):7173-7180.
- [3] Lin CL,Ying TH,Yang SF, et al.Transcriptional Suppression of miR-7 by MTA2 Induces Sp1-Mediated KLK10 Expression and Metastasis of Cervical Cancer[J].Mol Ther Nucleic Acids,2020,20:699-710.
- [4] Lin CL,Ying TH,Yang SF, et al.MTA2 silencing attenuates the metastatic potential of cervical cancer cells by inhibiting AP1-mediated MMP12 expression via the ASK1/MEK3/p38/YB1 axis[J].Cell Death Dis,2021,12(5):451.
- [5] Ji Y,Zhang P,Lu Y, et al.Expression of MTA2 gene in ovarian epithelial cancer and its clinical implication[J].J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci,2006,26(3):359-362.
- [6] 甄娟,刘玉东,宋春红,等.卵巢上皮性癌中MTA2的表达及预后价值[J].临床与实验病理学杂志,2019,35(3):304-308.
- [7] Shi J,Zhang X,Li J, et al.MTA2 sensitizes gastric cancer cells to PARP inhibition by induction of DNA replication stress[J].Transl Oncol,2021,14(10):101167.
- [8] 高灵通. MTA2在子宫内膜癌中的表达及与临床病理资料相关性研究[D].上海:上海交通大学,2017.
- [9] Shi W,Hu J,Zhu S, et al.Expression of MTA2 and Ki-67 in hepatocellular carcinoma and their correlation with prognosis[J].Int J Clin Exp Pathol,2015,8(10):13083-13089.
- [10] 郭静,王雅莉,李红娟,等.MTA2、PGK1在子宫内膜癌组织中的表达及其与肿瘤进展的关系[J].实用癌症杂志,2021,36(9):1442-1444+1452.