

LASS2/TMSG-1、TAK1 和 TAB1 在结肠癌中的表达及临床意义

陈 维, 朱 玮, 吕成余

(南京医科大学附属南京医院, 南京市第一医院, 江苏 南京 210006)

摘 要: [目的] 探讨肿瘤转移抑制基因-1(LASS2/TMSG-1)、转化生长因子激活激酶 1(TAK1)和转化生长因子 β 活化激酶结合蛋白 1(TAB1) 在结肠癌组织中的表达及其临床意义。[方法] 选取 2017 年 1 月至 2018 年 2 月在我院治疗的原发性结肠癌患者 68 例, 分别取其结肠癌组织及癌旁正常组织, 采用实时聚合酶联法 (real-time polymerase chain reaction, RT-PCR) 测定组织中的 LASS2/TMSG-1、TAK1、TAB1 表达水平, 分析结肠癌组织中 LASS2/TMSG-1、TAK1、TAB1 的表达水平以及与患者临床病理特征的相关性, 采用 COX 回归分析分析 LASS2/TMSG-1、TAK1、TAB1 表达水平与患者预后的相关性。[结果] 结肠癌患者结肠癌组织 TAK1 (0.76 $\pm$ 0.15ng/ml)、TAB1 (1.46 $\pm$ 0.20ng/ml) 的表达水平与癌旁正常组织 (0.57 $\pm$ 0.15ng/ml, 1.21 $\pm$ 0.19ng/ml) 相比显著升高; LASS2/TMSG-1 的表达水平 (1.52 $\pm$ 0.36ng/ml) 与癌旁正常组织 (2.36 $\pm$ 0.43ng/ml) 相比显著下降 ($P<0.05$)。LASS2/TMSG-1、TAK1、TAB1 表达水平与肿瘤分化程度、TNM 分期显著相关 ($P<0.05$)。术后 12 个月随访时共有 8 例 (11.76%) 患者出现肿瘤复发/转移。出现肿瘤复发/转移的患者其 TAK1、TAB1 水平 (0.96 $\pm$ 0.15ng/ml, 1.68 $\pm$ 0.19ng/ml) 与未复发/转移 (0.52 $\pm$ 0.13ng/ml, 1.26 $\pm$ 0.20ng/ml) 患者相比显著升高; LASS2/TMSG-1 显著下降 (1.74 $\pm$ 0.38ng/ml vs 3.02 $\pm$ 0.49ng/ml) ($P<0.05$)。COX 回归分析结果显示, 肿瘤分化程度、肿瘤 TNM 分期、LASS2/TMSG-1、TAK1 及 TAB1 表达水平是影响结肠癌患者临床预后的独立因素。LASS2/TMSG-1、TAK1、TAB1 表达水平之间无显著相关性 ($P>0.05$); 患者预后与 LASS2/TMSG-1、TAK1、TAB1 表达水平具有显著相关性 ($P<0.05$)。[结论] LASS2/TMSG-1、TAK1、TAB1 的表达水平可能与结肠癌的发生及发展具有相关性, 且与患者临床预后相关。

主题词: 结肠肿瘤; LASS2/TMSG-1; TAK1; TAB1

中图分类号: R735.3⁺5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)06-0511-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.06.B009

Expression and Clinical Significance of LASS2/TMSG -1, TAK1 and TAB1 in Colon Cancer

CHEN Wei, ZHU Wei, LYU Cheng-yu

(Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China)

Abstract: [Objective] To investigate the expression and clinical value of tumor metastasis suppressor gene-1 (LASS2/TMSG-1), transforming growth factor activates kinase 1 (TAK1) and transforming growth factor activated kinase binding protein 1 (TAB1) in colon cancer. [Methods] The colon cancer tissues and normal colon tissue samples were collected from 68 patients with colon cancer. The real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) was utilized to analyze the mRNA expression level of LASS2/TMSG-1, TAK1 and TAB1. The relationship of the expression level of LASS2/TMSG-1, TAK1, TAB1 with clinical pathological features and prognosis of patients was analyzed. [Results] The expression level of TAK1 (0.76 $\pm$ 0.15ng/ml), TAB1 (1.46 $\pm$ 0.20ng/ml) in colon cancer tissues was significantly higher than that in normal tissues (0.57 $\pm$ 0.15ng/ml, 1.21 $\pm$ 0.19ng/ml), while the level of LASS2/TMSG-1 (1.52 $\pm$ 0.36 ng/ml) was significantly lower than that in normal tissues (2.36 $\pm$ 0.43 ng/ml) ($P<0.05$). The expression level of LASS2/TMSG-1, TAK1, TAB1 was significantly correlated with tumor differentiation and TNM stage ($P<0.05$). There was 8 patients (11.76%) developed tumor recurrence/metastasis at 12 months of follow-up. The level of TAK1, TAB1 of patients with tumor recurrence/metastasis (0.96 $\pm$ 0.15ng/ml, 1.68 $\pm$ 0.19ng/ml) were significantly higher than those without tumor recurrence/metastasis (0.52 $\pm$ 0.13ng/ml, 1.26 $\pm$ 0.20ng/ml), while the level of LASS2/TMSG-1 of patients with tumor recurrence/metastasis were significantly lower than those without tumor recurrence/metastasis (1.74 $\pm$ 0.38ng/ml vs 3.02 $\pm$ 0.49ng/ml) ($P<0.05$). Tumor differentiation degree, TNM stages, the LASS2/TMSG-1, TAK1, TAB1 level was the independent factors of colon cancer analyze by COX Regression analysis. There was no significant correlation between LASS2/TMSG-1, TAK1 and TAB1 ($P>0.05$). The prognosis of patients was significantly correlated with the expression levels of LASS2/TMSG-1, TAK1 and TAB1 ($P<0.05$). [Conclusions] The expression levels of LASS2/TMSG-1, TAK1 and TAB1 may be correlated with the occurrence and development of colon cancer, as well as related to the clinical prognosis of patients.

Subject words: colon cancer; LASS2/TMSG-1; TAK1; TAB1

通信作者: 吕成余, 主任医师, 硕士; 南京医科大学附属南京医院 (南京市第一医院) 普外科, 江苏省南京市秦淮区长乐路 68 号 (210006); E-mail: ley_1234@aliyun.com

收稿日期: 2019-07-03; **修回日期:** 2019-10-10

近年来,结肠癌的发病率逐年上升^[1],但目前关于其发病机制尚未统一^[2]。相关研究表明^[3],结肠癌的发病及其发展可能是由于多种基因参与。因此,筛选有效分子标志物以对结肠癌患者进行早期诊断和早期治疗,从而提高其生存质量和预后具有重要临床意义。LASS2/TMSG-1 是肿瘤转移抑制基因,其过表达可导致肿瘤细胞凋亡,并抑制其侵袭。相关研究表明,LASS2/TMSG-1 被沉默后,V-ATP 酶活性增加,细胞间隙 pH 值下降,分泌型 MMP-2 活性升高,进而促进乳腺癌细胞的转移^[4]。但目前关于 LASS2/TMSG-1 在结肠癌中表达的研究较少。TAK1 又称 MAP3K7 或 NR2C2,属于 MAP3Ks 家族,TAB1 是 TAK1 的特异性配体。当 TGF- β 受体或 BMP 受体接受信号时,E3 泛素连接酶 XIAP 受到激活而直接作用于 TAB1,TAB1 与 TAK1 结合后并激活其功能,进而调节多种信号通路如 NF- κ B 等,从而参与多种疾病的发生及发展,如乳腺癌、食管癌等^[5-6]。但目前关于结肠癌组织中 LASS2/TMSG-1、TAK1、TAB1 的表达特点及其临床意义研究较少,因此,本研究通过检测结肠癌组织中 LASS2/TMSG-1、TAK1、TAB1 的表达水平,并分析其临床意义,有助于结肠癌患者的个体化治疗,从而提高其生存率及生存质量。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 1 月至 2018 年 2 月在我院治疗的原发性结肠癌患者 68 例,其中男性 42 例,女性 26 例,年龄 40~80 岁,平均年龄 60.96 ± 10.91 岁。左半结肠 31 例,右半结肠 37 例;肿瘤长径 1.1~6.5 cm,平均长径为 4.22 ± 1.49 cm;TNM 分期:Ⅰ期 15 例(22.06%)、Ⅱ期 23 例(33.82%)、Ⅲ期 20 例(29.41%)、Ⅳ期 10 例(14.71%);高度分化 18 例(26.47%)、中度分化 28 例(41.18%),低度分化 22 例(32.35%)。

纳入标准:(1)经组织病理学确诊为结肠癌;(2)就诊前未接受任何肿瘤治疗;(3)患者无自身免疫性疾病、结核、肝炎、艾滋病等传染病史。排除标准:(1)就诊前已经确诊为结肠癌,且接受过化疗和/或放疗及其他抗癌治疗的患者;(2)直肠癌患者;(3)有其他肿瘤史的患者;(4)临床判断生存期不超过 3 个月的

患者。

本研究经我院伦理委员会批准,患者或家属均签署知情同意书。

1.2 仪器和试剂

1.2.1 仪器

-80℃低温冰箱(中科美菱),低温高速离心机(德国 Eppendorf 公司),超微量分光光度计(北京凯奥科技公司),ABI7900 实时定量 PCR 仪(美国 ABI 公司),GBoxF3 凝胶成像系统(应该 Syngene 公司)。

1.2.2 试剂

Trizol(美国 Ambion),PCR 试剂盒 2xSybr Green qPCR Mix(北京艾德莱生物科技有限公司)、逆转录试剂盒及 DNA Mark DL500(宝生物工程大连有限公司),TAK1 及 TAB1 多克隆抗体(Proteintech);辣根过氧化物酶(Horse Radish Peroxidase,HRP);DakoEnVisionPlus 过氧化物酶染色试剂盒(丹麦 Dako)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH);引物合成(北京六合华大基因科技股份有限公司),氯仿,异丙醇,琼脂糖,溴化乙锭。

1.3 实验方法

所有入组患者取癌组织为距病灶边缘<1cm 组织,经病理学检查证实为结肠癌;取超过肿瘤边缘>2cm 的癌旁组织作为对照。于离体 10min 内迅速投入液氮中保存。

1.3.1 提取总 RNA

采用 Trizol 法抽提癌组织及癌旁正常组织中的总 RNA:取各标本组织 50mg,在组织标本中加入 1ml Trizol 进行研磨至均质,吸取匀浆液 1.5ml 至 EP 管中,加入氯仿进行离心后取上清,加入等量异丙醇,离心后取沉淀物,75%乙醇洗涤后加入 RNase-Free H₂O₂ 溶解 RNA,适当稀释后用紫外分光光度计在波长为 260nm 和 280nm 分别测定 RNA 纯度,控制 RNA 纯度一致:A260/A280 在 1.9~2.1。

1.3.2 RNA 逆转录反应

使用 Prime Script RT Master 试剂盒,按照说明书进行操作,加样后行逆转录反应,使 RNA 逆转录为 cDNA。

1.3.3 LASS2/TMSG-1、TAK1、TAB1 表达水平检测

采用 RT-PCR 法测定组织中的 LASS2/TMSG-1、TAK1、TAB1 表达水平,PCR 反应条件:95℃预变性 5min,95℃10s、60℃30s 和 72℃40s,40 个循环。

以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)为内参基因,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 计算 LASS2/TMSG-1、TAK1、TAB1 的相对定量表达水平。

1.4 随访方法

对所有入组患者通过电话、复诊等方式进行随访 12 个月(截止至 2019 年 2 月),每 3 个月复查一次结肠镜,观察癌灶情况,如果发现可疑结肠癌复发/转移,则立即对随访患者取病变部位的活检并送病理检查;随访过程中对有腹痛、大便出血、大便性状突然改变等下消化道症状的患者,则不限于两次结肠镜随访时间是否为 3 个月。随访过程中记录其生存情况,包括存活例数、死亡例数、肿瘤转移/复发例数等,生存为截止至随访结束时(截止至 2019 年 2 月)患者仍存活;并利用 Kaplan-Meier 生存曲线计算其生存率。本研究中因受时间限制对患者随访时间只追踪到 1 年,对 1 年后仍存活的患者的后期情况存在失访,后期研究将继续对该部分患者进行跟踪随访。

肿瘤复发/转移判断标准:对患者病灶组织样本进行病理检查,并通过 CT 确诊患者病灶区域增大,或存在肿瘤在淋巴结等部位转移。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 COX 回归分析分析 LASS2/TMSG-1、TAK1、TAB1 表达水平与患者预后的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 正常组织及癌组织 LASS2/TMSG-1、TAK1、TAB1 表达比较

结肠癌患者结肠癌组织 TAK1、TAB1 的表达水平与癌旁正常组织相比显著升高;LASS2/TMSG-1 与癌旁正常组织相比显著降低 ($P < 0.05$)。见 Table 1, Figure 1、2。

2.2 结肠癌组织 LASS2/TMSG-1、TAK1、TAB1 表达水平与临床病理特征的相关性

LASS2/TMSG-1、TAK1、TAB1 表达水平与患者年龄、性别、结肠部位和肿瘤直径无显著相关性($P >$

0.05);而与分化程度、TNM 分期显著相关($P < 0.05$),且随着肿瘤分化程度增加以及 TNM 分期增大, TAK1、TAB1 表达水平上调;LASS2/TMSG-1 表达水平下调。见 Table 2。

2.3 结肠癌组织 LASS2/TMSG-1、TAK1、TAB1 与临床预后的相关性

术后 12 个月随访时(2019 年 2 月)共有 46 例患者存活,22 例患者死亡。Kaplan-Meier 生存曲线计算结肠癌患者 1 年生存率为 55.88%。46 例存活患者中有 8 例(11.76%)出现肿瘤复发/转移,38 例患者未出现肿瘤复发/转移。出现肿瘤复发/转移的患者与未复发/转移的患者相比 TAK1、TAB1 水平显著升高,LASS2/TMSG-1 水平显著降低 ($P < 0.05$)。见 Table 3。

2.4 结肠癌患者临床预后因素分析

利用 Kaplan-Meier 生存曲线对患者生存相关因素包括年龄、性别、肿瘤部位、分化程度、肿瘤直径、TNM 分期以及 LASS2/TMSG-1、TAK1 和 TAB1 表达进行分析;将结肠癌患者预后作为因变量(生存赋值为 0,死亡赋值为 1),将上述各因素作为检验变

Table 1 Comparison of expression levels of LASS2/ TMSG-1, TAK1 and TAB1 in normal and cancer tissues(ng/ml)

Group	n	LASS2/TMSG-1	TAK1	TAB1
Rectal cancer tissue	68	1.52±0.36	0.76±0.15	1.46±0.20
Normal tissue adjacent to cancer	68	2.36±0.43	0.57±0.15	1.21±0.19
t	—	12.35	7.39	7.77
P	—	<0.001	<0.001	<0.001

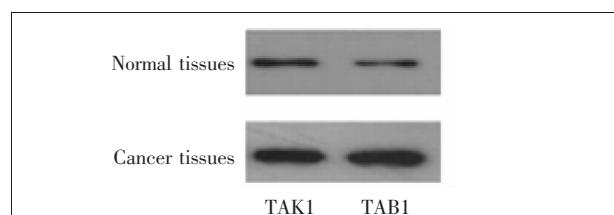


Figure 1 Expression levels of TAK1 and TAB1 in normal and cancer tissues

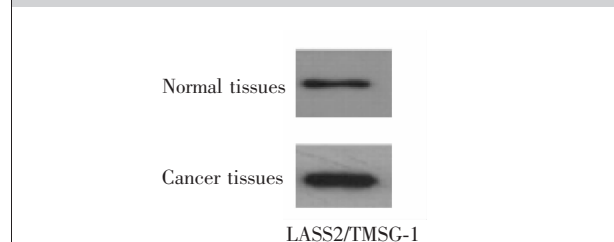


Figure 2 Expression level of LASS2/TMSG-1 in normal and cancer tissues

Table 2 Relationship of LASS2/TMSG-1, TAK1 and TAB1 expression level with clinicopathological features of colon cancer

Factors	n	LASS2/TMSG-1			TAK1			TAB1		
		Expression level	t/F	P	Expression level	t/F	P	Expression level	t/F	P
Age(years)										
≤60	23	2.38±0.44	0.18	0.86	0.78±0.15	0.39	0.70	0.56±0.15	0.40	0.69
>60	45	2.36±0.42			0.77±0.15			0.57±0.14		
Gender										
Male	42	2.39±0.44	0.37	0.72	0.76±0.15	0.39	0.70	1.45±0.20	0.29	0.77
Female	26	2.35±0.42			0.77±0.15			1.46±0.20		
Colon parts										
Left hemicolon	31	2.36±0.44	0.09	0.93	0.75±0.16	0.27	0.79	1.44±0.21	0.21	0.84
Right hemicolon	37	2.37±0.43			0.76±0.15			1.45±0.19		
Differentiated degree										
Low differentiation	18	2.95±0.59	4.69	<0.001	0.56±0.15	41.84	<0.001	1.23±0.21	19.97	<0.001
Moderately differentiated	28	2.23±0.45			0.75±0.14			1.42±0.20		
Highly differentiated	22	2.01±0.38			0.99±0.16			1.65±0.22		
Diameter of tumor(cm)										
≤5	44	2.35±0.42	0.18	0.86	0.75±0.14	1.21	0.23	1.45±0.20	0.55	0.58
>5	24	2.37±0.44			0.78±0.15			1.47±0.22		
TNM staging										
I	15	2.83±0.46	11.92	<0.001	0.52±0.13	24.86	<0.001	1.62±0.19	5.13	<0.001
II	23	2.56±0.45			0.70±0.13			1.56±0.20		
III	20	2.11±0.44			0.81±0.14			1.42±0.18		
IV	10	1.96±0.43			0.98±0.15			1.38±0.20		

Table 3 Comparison of expression levels of LASS2/ TMSG-1, TAK1 and TAB1 in patients with and without recurrence/ transfer of colon cancer (ng/ml)

Groups	n	LASS2/TMSG-1	TAK1	TAB1
Recurrence/transfer	8	1.74±0.38	0.96±0.15	1.68±0.19
No recurrence/transfer	38	3.02±0.49	0.52±0.13	1.26±0.20
t	—	8.65	10.81	7.79
P	—	<0.001	<0.001	<0.001

量,进行 COX 回归分析,结果显示,分化程度、TNM 分期及 LASS2/TMSG-1、TAK1 和 TAB1 表达水平是结肠癌患者临床预后的独立因素。见 Table 4。

2.5 LASS2/TMSG-1、TAK1、TAB1 表达水平的相关性及其与预后的 Logistic 回归分析

对 LASS2/TMSG-1、TAK1、TAB1 表达水平的相关性进行分析,以 LASS2/TMSG-1 表达水平作为变量,将 TAK1、TAB1 表达水平作为检验变量,进行 Pearson 相关分析,结果显示三者表达水平无明显相关性($P>0.05$)。见 Table 5。

将患者预后作为因变量,将 LASS2/TMSG-1、TAK1、TAB1 表达水平作为自变量,构建 Logistic 回归分析,结果表明,结肠癌患者预后 TAK1、TAB1 呈负相关性;与 LASS2/TMSG-1 呈正相关($P<0.05$)。见 Table 6。

3 讨论

结肠癌的发病率位居世界恶性肿瘤发病率第 3 位,致死率及复发率均较高,且近年来其发病率以 4% 的速度逐年上升,青年人的发病率亦逐年升高^[7]。关于结肠癌的发生机制尚未统一,可能与遗传、生活习惯、环境、肠道菌群等多种因素相关,其中遗传因素起重要作用,从其化生、不典型增生、腺瘤、原位癌、进展期癌各个阶段均有特异性分子参与,因此,探索临床新的结肠癌标志物以及治疗靶点,寻找预防和治疗的有效途径,是目前结肠癌研究的热点^[8-9]。

肿瘤转移相关基因与肿瘤的发生发展密切相关,其包括肿瘤转移促进基因和肿瘤转移抑制基因,而肿瘤转移抑制基因与肿瘤的侵袭、转移密切相关,包括癌基因与抑癌基因,而其中抑癌基因参与调节多种肿瘤细胞的增殖、分化以及凋亡;肿瘤细胞的转移潜能取决于癌基因是否激活以及抑癌基因是否失活。LASS2/TMSG-1 属于肿瘤转移抑制基因的一种,其主要功能是参与影响神经酰胺的特异性合成,导致细胞内神经酰胺含量显著增加^[10];同时 LASS2/TMSG-1 还可与质子泵 V-ATPase 的 C 亚基相互作用

Table 4 COX regression analysis of clinical prognosis of rectal cancer patients

Index	Partial regression coefficient	Std	RR	P
Ages(years)				
≤60	0.012	0.036	0.078	0.775
>60	0.018	0.142	0.243	0.631
Gender				
Male	-0.416	0.542	0.642	0.437
Female	0.321	0.174	0.341	0.431
Colon parts				
Left hemicolon	0.428	0.329	0.471	0.319
Right hemicolon	0.352	0.215	0.263	0.258
Differentiated degree				
Low differentiation	0.018	0.265	0.139	0.315
Moderately differentiated	0.135	0.344	0.324	0.024
Highly Differentiated	-0.243	0.662	0.187	0.007
Diameter of tumor(cm)				
≤5	-0.009	0.238	0.012	0.976
>5	0.036	0.143	0.042	0.175
TNM staging				
I	0.131	0.032	0.132	0.331
II	0.236	0.137	0.245	0.017
III	0.353	0.243	0.331	0.016
IV	0.246	0.431	0.327	0.029
LASS2/TMSG-1expression level	0.635	1.352	1.856	0.026
TAK1expression level	0.743	4.113	1.030	0.013
TAB1expression level	0.890	3.072	1.387	0.032

Table 5 Correlation analysis of LASS2/ TMSG-1, TAK1 and TAB1 expression levels(ng/ml)

LASS2/TMSG-1expression level	Pearson correlation	P
TAK1expression level	0.032	0.251
TAB1expression level	0.116	0.134

Table 6 Logistic regression analysis of LASS2/ TMSG-1, TAK1,TAB1 and prognosis

Variable	β	P	95%CI
LASS2/TMSG-1expression level	0.417	0.028	-0.005~0.037
TAK1expression level	0.258	0.031	-0.005~0.028
TAB1expression level	0.325	0.029	0.001~0.042

用,抑制 V-ATPase 的活性,导致细胞内 pH 显著降低,细胞外 pH 显著升高,最终导致肿瘤细胞凋亡增多,浸润性以及转移性降低^[11]。本研究结果显示,结肠癌患者结肠癌组织 LASS2/TMSG-1 的表达水平与癌旁正常组织相比显著降低,其表达水平与肿瘤分化程度、TNM 分期具有显著相关性($P<0.05$),且随着肿瘤分化程度增加以及 TNM 分期增大,LASS2/TMSG-1 表达水平下调;肿瘤复发/转移时其水平显

著降低($P<0.05$)。结果表明,结肠癌组织的 LASS2/TMSG-1 表达水平与正常组织相比显著下降,且复发病灶 LASS2/TMSG-1 表达水平显著下降。分析其原因可能是由于:(1)肿瘤细胞微环境发生改变时,LASS2/TMSG-1 表达水平显著下调,TMSG-1 蛋白表达改变,进一步导致肿瘤转移抑制减弱;(2)LASS2/TMSG-1 表达水平下调后,肿瘤侵袭转移级联反应包括局部浸润、血液循环、器官外渗、克隆增殖等水平显著升高,最终形成转移病灶^[12]。本研究结果与夏岩等^[13]研究结果一致,但夏岩等研究未对结肠癌患者的 LASS2/TMSG-1 表达水平进行量化,且未深入研究其对患者预后的影响。

研究表明^[14]TAK1 介导的信号通路是促炎因子信号通路的中心环节,在机体发生应激、炎症反应、免疫反应、纤维化以及凋亡等过程中具有重要作用,但 TAK1 自身不能发挥生物学效应,TAB1 是 TAK1 的特异性配体,当相关受体接受信号刺激时,E3 泛素连接酶 XIAP 受到激活而直接作用于 TAB1, TAB1 与 TAK1 特异性结合形成 TAK1-TAB1 复合物后,TAK1 才能发挥其激酶活性。当 TAK1 被激活后,可调控 MAPK 和 NF-κB 等重要信号通路的激活,而 MAPK 和 NF-κB 信号通路在肿瘤的发生以及发展发挥重要作用^[15]。本研究结果显示,结肠癌患者结肠癌组织 TAK1、TAB1 的表达水平与癌旁正常组织相比显著升高 ($P<0.05$),提示 TAK1 高表达水平可能使结肠癌细胞的侵袭转移能力更强,本研究结果与曹赛等^[16]研究结果一致。研究发现^[17-18]多种恶性肿瘤如卵巢癌、乳腺癌、食管癌等 TAK1 均发生异常高表达,若选择性抑制 TAK1 基因,胃癌、胰腺癌细胞的增殖及侵袭能力显著下降;而敲除 TAK1 基因可显著抑制肿瘤细胞的增殖,并促进癌细胞凋亡^[14]。研究发现^[19]敲除胰腺癌细胞中 TAK1 基因,可抑制 MAPK 和 NF-κB 信号通路的活化,从而诱导胰腺癌细胞凋亡,且阻滞癌细胞的 G₁/S 期。本研究分析 TAK1、TAB1 表达水平与患者临床病理特征的相关性发现,TAK1、TAB1 表达水平与肿瘤分化程度、TNM 分期具有显著相关性 ($P<0.05$),且随着肿瘤分化程度增加以及 TNM 分期增

大, TAK1、TAB1 表达水平上调, 研究证实, 该效应时通过抑制 MAPK 和 NF- κ B 信号通路的活化而完成的。结果说明 TAK1、TAB1 表达水平可能参与结肠癌的发生及发展, 本研究结果与相关研究具有一致性^[19]。研究证实^[20] TAK1 可调节多种炎症因子信号通路, 使丝裂原活化蛋白激酶的活性下调, 并诱导下游基因释放 TNF- α 、MCP-1、IL-9 等多种炎症因子, 导致大量炎症因子在肾小球外基质发生聚集, 最终导致肾脏发生癌变。

本研究术后 12 个月随访时发现, 出现肿瘤复发/转移的患者其 TAK1、TAB1 水平与未复发/转移的患者相比显著升高 ($P < 0.05$), 提示 TAK1-TAB1 轴调控的下游效应可能与结肠癌的转移复发具有显著相关性。COX 回归分析结果显示, 分化程度、TNM 分期、TAK1 及 TAB1 表达水平是影响结肠癌患者临床预后的独立因素, 表明 TAK1 及 TAB1 表达水平可能与患者术后临床预后具有相关性, 提示 TAK1 及 TAB1 共同表达可能导致患者术后无瘤生存期较非共表达者明显缩短, 临床可通过综合评估 TAK1 及 TAB1 的表达水平, 从而预测患者的无瘤生存期, 其相比单独评价 TAK1 或 TAB1 表达水平更具有临床意义。

综上所述, LASS2/TMSG-1、TAK1 及 TAB1 表达水平可能参与结肠癌的发生及发展, 且与患者预后相关, 靶向 LASS2/TMSG-1、TAK1 及 TAB1 的治疗方式可能成为临床治疗结肠癌的思路。

参考文献:

- [1] Chow CJ, Al-Refaie WB, Abraham A, et al. Does patient rurality predict quality colon cancer care? A population-based study[J]. Dis Colon Rectum, 2015, 58(4):415-422.
- [2] Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer[J]. Lancet, 2014, 383 (9927): 1490-1502.
- [3] Gabriel E, Attwood K, Thirunavukarasu P, et al. Predicting individualized postoperative survival for stage II/III colon cancer using a mobile application derived from the national cancer data base [J]. J Am Coll Surg, 2016, 222(3): 232-244.
- [4] Wang CJ. Analysis of epidemiological and virological pathogen characteristics of other infectious diarrhea from 2008 to 2013 in Xi'an[J]. Journal of Shanxi Medical University, 2014, 45(11): 1045-1049. [王春娟. 西安市 2008-2013 年其他感染性腹泻流行病学及病毒学病原特征分析[J]. 山西医科大学学报, 2014, 45(11): 1045-1049.]
- [5] Yuan G, Zhao Y, Wu D, et al. miRNA-20a upregulates TAK1 and increases proliferation in osteosarcoma cells[J]. Future Oncol, 2018, 14(5): 461-469.
- [6] Totzke J, Gurbani D, Raphemot R, et al. Takinib, a selective TAK1 inhibitor, broadens the therapeutic efficacy of TNF- α inhibition for cancer and autoimmune disease[J]. Cell Chem Biol, 2017, 24(8): 1029-1039, e7.
- [7] Chow CJ, Al-Refaie WB, Abraham A, et al. Does patient rurality predict quality colon cancer care? A population-based study[J]. Dis Colon Rectum, 2015, 58 (4): 415-422.
- [8] Bertelsen CA, Kirkegaard-Klitbo A, Nielsen M, et al. Pattern of colon cancer lymph node metastases in patients undergoing central mesocolic lymph node excision: a systematic review[J]. Dis Colon Rectum, 2016, 59(12): 1209-1221.
- [9] Jiang T, Ma LY, Li H, et al. RNA of DGK ζ gene interference virus carrier preparation and the interference effect of the infection RKO colon cancer cells [J]. Journal of Ningxia Medical University, 2017, 39(1): 9-13. [姜韬, 马丽园, 李海, 等. DGK ζ 基因 RNA 干扰慢病毒载体制备及感染结肠癌 RKO 细胞的干扰效应[J]. 宁夏医科大学学报, 2017, 39(1): 9-13.]
- [10] Paschall AV, Zimmerman MA, Torres CM, et al. Ceramide targets XIAP and cIAP1 to sensitize metastatic colon and breast cancer cells to apoptosis induction to suppress tumor progression[J]. BMC Cancer, 2014, 14: 24.
- [11] Petzoldt AG, Gleixner EM, Fumagalli A, et al. Elevated expression of the V-ATPase C subunit triggers JNK-dependent cell invasion and overgrowth in a Drosophila epithelium[J]. Dis Model Mech, 2013, 6(3): 689-700.
- [12] Valastyan S, Weinberg RA. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms[J]. Cell, 2011, 147: 275-292.
- [13] Xia Y, Song HY, Liu W, et al. Expression and significance of TMSG-1 in primary colorectal cancer and liver metastasis[J]. Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2019, 35(2): 160-168. [夏岩, 宋海云, 刘炜, 等. 结直肠癌原发灶及肝脏转移灶中 TMSG-1 的表达及意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2019, 35(2): 160-168.]
- [14] Sakurai H. Targeting of TAK1 in inflammatory disorders and cancer[J]. Trends Pharmacol Sci, 2012, 33(10): 522-530.
- [15] Taniguchi K, Karin M. NF- κ B, inflammation, immunity and cancer: coming of age [J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(5): 309-24.
- [16] Cao S, Cheng MR, Liu SE, et al. Expression of TAK1 and TAB1 in esophageal carcinoma tissue and its correlation with clinical prognosis[J]. Journal of Southern Medical University, 2018, 38(7): 895-900. [曹赛, 程梅容, 刘素娥, 等. 食管癌组织中 TAK1 和 TAB1 的表达及与临床预后的相关性[J]. 南方医科大学学报, 2018, 38(7): 895-900.]
- [17] Huang HL, Chiang CH, Hung WC, et al. Targeting of TGF- β -activated protein kinase 1 inhibits chemokine (C-C motif) receptor 7 expression, tumor growth and metastasis in breast cancer[J]. Oncotarget, 2015, 6(2): 995-1007.
- [18] Wang Y, Tu Q, Yan W, et al. CXCR195 suppresses proliferation and inflammatory response in LPS-induced human hepatocellular carcinoma cells via regulating TLR4-MyD88-TAK1-mediated NF- κ B and MAPK pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 456(1): 373-379.
- [19] Huang FT, Peng JF, Cheng WJ, et al. MiR-143 targeting TAK1 attenuates pancreatic ductal adenocarcinoma progression via MAPK and NF- κ B pathway in vitro [J]. Dig Dis Sci, 2017, 62 (4): 944-957.
- [20] Li YY, Xu XX, Shao YX, et al. Protective effect and mechanism of transformed growth factor β activated kinase 1 inhibitor on kidney of diabetic mice[J]. Chinese Journal of Kidney Disease, 2015, 31(11): 848-854. [李媛媛, 徐兴欣, 邵云侠, 等. 转化生长因子 β 激活激酶 1 抑制剂对糖尿病小鼠肾脏的保护作用及机制 [J]. 中华肾脏病杂志, 2015, 31(11): 848-854.]