

文章编号 1006-8147(2021)06-0651-04

综述

Pentraxin 3 在肿瘤中作用的研究进展

贾圣陶¹, 张慧鲲¹ 综述, 谷峰^{1,2}, 马勇杰¹ 审校

(天津医科大学肿瘤医院 1.肿瘤细胞生物学实验室, 2.乳腺病理科, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 乳腺癌防治教育部重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060)

摘要 五聚蛋白 3(Pentraxin 3, PTX3)是一种存在于体液中的以环状多聚体结构为特征的炎症因子,可以参与伤口愈合、组织重塑、天然免疫、炎症等过程。近年的研究发现,PTX3 参与多种肿瘤的进展,是肺癌、宫颈癌、结直肠癌、原发性骨髓纤维化等肿瘤的独立预后因子。PTX3 可以被 C-Jun 氨基末端激酶(JNK)-Jun、磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B(PI3K-Akt)、核因子 κ B(NF- κ B)、Wnt 信号通路调控在肿瘤细胞中高表达,通过调控上皮-间质转分化(EMT)相关蛋白、基质金属蛋白酶(MMPs)、破骨细胞分化因子(RANKL)等而促进肿瘤细胞迁移侵袭及转移,通过参与 Hedgehog 和 Hippo-YAP 信号通路促进肿瘤细胞干性,从而促进肿瘤恶性进展;其也可以通过抑制成纤维细胞生长因子(FGFs)家族与受体的结合,抑制肿瘤中血管生成及肿瘤的恶性进展。

关键词 Pentraxin3; 炎症因子; 迁移; 侵袭; 细胞干性; 血管生成

中图分类号 R34

文献标志码 A

肿瘤是一种影响人类身心健康的重大疾病。2018 年,全球新增 1 810 万例肿瘤患者以及 960 万死亡病例^[1]。肿瘤的进展受多种因素的影响,现阶段,越来越多的研究表明,肿瘤的发生、发展与肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)密切相关。

TME 由细胞成分(如肿瘤细胞、内皮细胞、成纤维细胞)和其他非细胞成分(如细胞外基质、细胞因子、趋化因子)组成^[2],与正常组织微环境有显著差异,在肿瘤生长、转移、耐药和血管生成中发挥重要作用。近年的研究显示,TME 中炎症因子在肿瘤中表达异常,是导致肿瘤细胞遗传异质性的主要原因之一。五聚蛋白 3(PTX3)是一种重要的炎症与天然免疫的生物标志物,作为一种参与急、慢性炎症和天然免疫的炎症因子^[3],其在肿瘤进展中也发挥重要作用。由于炎症因子在肿瘤进展中的作用机制尚未阐明,总结炎症因子 PTX3 在不同肿瘤中的作用,不仅对于探究其机制寻找肿瘤治疗的新靶点有重要提示作用,而且对于阐明炎症在肿瘤中作用也有十分重要的意义。

1 PTX3 的结构与生理功能

Pentraxin 蛋白家族分为长亚型与短亚型。与定位在 1 号染色体上的同家族短亚型 C 反应蛋白(CRP)和血清淀粉样蛋白 P 组分(SAP)的基因不同,长亚型五聚蛋白 3(PTX3)基因位于 3q25 号染

色体上,由 3 个外显子组成,前两个外显子编码 PTX3 蛋白的信号肽和 N-端结构域,第 3 个外显子编码 C-端结构域,PTX3 启动子区域含有多个转录因子结合位点,包括 Pu1、核因子(NF)- κ B、Sp1、核因子白细胞介素 6(NF-IL6)和激活蛋白(AP)-1,这些也是 PTX3 表观遗传调控的位点^[4]。PTX3 蛋白的 N-端结构域上包含有成纤维细胞生长因子(FGF)2、肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 6(TSG6)、纤溶酶原、纤维蛋白等多个蛋白的结合位点;C-末端结构域上的两个半胱氨酸残基参与形成 PTX3 蛋白复杂的四级结构;C-端结构域在 Asn220 上有一个单一的 N-糖基化位点,被复合型低聚糖完全占据^[5]。

PTX3 的蛋白结构促使其形成复杂的相互作用网络并介导其多效性。PTX3 可与某些抗原结合并增强吞噬细胞活性,促进机体天然免疫;PTX3 与补体蛋白 C1q 结合,通过调节凋亡细胞的清除来限制炎症条件下的组织损伤,并促进多种炎症因子的释放,从而激活和调节补体级联反应;Factor H 是补体的主要可溶性抑制剂,PTX3 与其结合可以防止补体过度激活,在组织损伤的炎症中发挥重要作用;此外,PTX3 蛋白质糖基化后可以与 P-选择素相互作用,减少嗜中性白细胞募集从而调节炎症^[6]。FGFs 的多个成员,能够诱导内皮细胞的血管生成表型,并在体内引起强烈的新血管生成反应,PTX3 的 N-端结构可以结合多种 FGFs,抑制 FGFs 与其受体的相互作用,进而抑制 FGF 依赖的血管生成反应^[5]。

基金项目 国家自然科学基金(81672636);天津市教委科研项目(2020KJ130)

作者简介 贾圣陶(1996-),女,硕士在读,研究方向:生物化学与分子生物学;通信作者:马勇杰, E-mail:mayongjie@tjmuch.com。

2 PTX3 在肿瘤中的作用及机制

近年研究显示,PTX3 不仅参与正常的生理功能,而且与肿瘤进展相关。PTX3 的高表达在多种肿瘤中为预后较差的标志,但其抗血管生成作用又可以

抑制某些肿瘤的恶性进展,PTX3 的两面性表明其在肿瘤中的作用可能依赖于肿瘤类型、细胞来源和肿瘤微环境。如表 1 所示,对 PTX3 在多种肿瘤中的作用初步进行总结,后续又对其机制进行了详细描述。

表 1 PTX3 蛋白在不同肿瘤中的作用

肿瘤类型	作用	PTX3 在细胞水平的作用	PTX3 在临床水平的作用
肺癌	促癌	促进肺癌细胞侵袭 ^[7]	高表达患者预后差,促进淋巴结转移 ^[8-10]
原发性骨髓纤维化	促癌		独立预后因子,高表达患者预后差 ^[11]
宫颈癌	促癌	促进肿瘤细胞迁移侵袭 ^[12]	独立预后因子,高表达患者预后差 ^[13]
结直肠癌	促癌		独立预后因子,高表达患者预后差 ^[14]
神经胶质瘤	促癌		与肿瘤恶性程度相关,与患者不良预后相关 ^[15]
胰腺癌	促癌		高表达患者预后差 ^[16]
乳腺癌	促癌	促进细胞的侵袭和迁移以及转移 ^[17-19] ,促进肿瘤细胞干性 ^[20-23]	高表达患者预后差 ^[17]
黑色素瘤	促癌	诱导 EMT 过程、促进肿瘤细胞迁移侵袭 ^[24]	高表达患者预后差 ^[24]
头颈癌	促癌	促进肿瘤细胞迁移侵袭 ^[25]	
胃癌	促癌	促进胃癌细胞的迁移及骨转移 ^[26]	
头颈部鳞状细胞癌	促癌	促进肿瘤细胞的迁移侵袭 ^[20]	
膀胱癌	抑癌	抑制高级别膀胱癌细胞的增殖能力 ^[19, 26]	肿瘤的恶性程度以及肿瘤细胞侵袭能力负相关
多发性骨髓瘤	抑癌	抑制 FGF2 诱导的血管生成并诱导肿瘤细胞死亡 ^[27]	
纤维肉瘤	抑癌	抑制肿瘤细胞的增殖及集落形成能力,以及血管生成能力 ^[28]	
前列腺癌	抑癌	抑制肿瘤细胞增殖 ^[5]	与肿瘤组织学级别负相关 ^[5]

注:PTX3:五聚蛋白 3;EMT:上皮细胞-间质转化;FGF2:成纤维细胞生长因子 2

2.1 PTX3 参与调控肿瘤细胞迁移、侵袭及转移 PTX3 可能受 NF-κB、缺氧诱导因子-1α(HIF-1α)、c-Jun 等转录因子以及 PI3K/Akt 信号通路的调控在多种肿瘤中高表达,并通过调控 MMP 家族、EMT 相关蛋白的表达,从而促进肿瘤细胞的迁移侵袭及肺转移。同时,PTX3 作为骨代谢的关键分子,可以促进成骨细胞中破骨细胞分化因子(RANKL)的产生,进而促进骨溶解导致骨转移。

多项研究显示,转录因子 NF-κB 调控 PTX3 的高表达,从而促进肿瘤细胞的迁移侵袭。此外,HIF-1α、c-Jun 等转录因子以及 PI3K/Akt 等信号通路也参与调控 PTX3 的高表达。在头颈癌中,表皮生长因子(EGF)通过 PI3K/Akt 和 NF-κB 通路诱导 PTX3 高表达。同时,EGF 诱导 c-Jun 与 PTX3 启动子上的 AP1 位点结合,在 NF-κB 的协同下调控 PTX3 高表达,导致肿瘤细胞迁移、侵袭能力增强^[25]。在研究肺癌对吉西他滨(GEM)的耐药性过程中发现,GEM 诱导活性氧簇介导的 Akt 和细胞外调节蛋白激酶(ERK)通路的激活并进一步促进了 GEM 调控的 NF-κB 和 HIF-1α 的核移位激活,在转录水平上调控 PTX3 的高表达从而促进肺癌细胞侵袭^[7]。此外,在缺氧条件下,乳腺癌细胞中也会出现 HIF-1α 和 NF-κB 的

核移位激活,诱导包括 PTX3 在内的多种炎症因子的表达,促进细胞的侵袭和迁移^[18]。在原发性乳腺肿瘤中,PTX3 高表达可促进肿瘤细胞的侵袭性,同时,PTX3 在侵袭性乳腺癌组织及细胞中表达更高^[17,19]。在胃癌中,肿瘤坏死因子-α(TNF-α)诱导 NF-κB 激活增加了 PTX3 的表达,不仅促进了肿瘤细胞的迁移而且促进了巨噬细胞的募集及其随后与肿瘤细胞的相互作用,从而促进胃癌转移;此外,脑源性神经营养因子(BDNF)与其受体原肌球蛋白受体激酶 B(TrkB)的结合也可以增加 PTX3 表达,从而促进胃癌细胞的迁移及骨转移^[26]。

PTX3 在肿瘤细胞中主要通过调控 EMT 相关蛋白而促进细胞的迁移、侵袭。在探究代谢疾病与肿瘤风险之间的关系时发现,油酸通过激活头颈部鳞状细胞癌中的 Akt /NF-κB 通路,诱导 PTX3 表达和分泌,并通过 PTX3/vimentin 信号轴促进肿瘤细胞的迁移、侵袭,从而增强肿瘤的转移能力^[20]。CCAAT/增强子结合蛋白 δ(CEBPD)在肿瘤微环境中的激活与肿瘤细胞的转移、侵袭、获得性耐药和干性有关,CEBPD 作为转录因子直接调控 PTX3 的表达,PTX3 高表达可以促进乳腺癌细胞的成球能力,抑制 E-钙黏蛋白(E-cadherin)表达,增加 N-钙黏蛋白(N-

cadherin)、Twist1 和 Snail2 的 mRNA 表达水平,进而提高肿瘤细胞的迁移和侵袭能力^[21]。在头颈癌及宫颈癌中均发现降表达 PTX3 时肿瘤细胞活力及集落形成能力受到抑制,细胞周期停滞在 G2/M 期, MMP-1、MMP-2、MMP-9 和尿激酶型纤溶酶原激活剂(uPA)蛋白表达降低,肿瘤细胞的迁移、侵袭能力及小鼠体内异种移植瘤的生长和肺转移潜力均受到抑制,相反,PTX3 的过表达增强了宫颈癌细胞在体内和体外的增殖和侵袭^[12,25]。黑色素瘤中,PTX3 表达与 EMT 和炎症反应呈正相关,细胞学实验发现,PTX3 会触发 NF- κ B 抑制蛋白激酶/NF- κ B (IKK/NF- κ B)信号通路,从而促进 EMT 因子 TWIST1 的表达,诱导肿瘤细胞迁移、侵袭^[24]。此外,PTX3 作为骨代谢的关键角色,它与成骨细胞分化和骨骼状态有关,TNF- α 可进一步增强其表达,PTX3 高表达促进肿瘤细胞的迁移、巨噬细胞的趋化并增加成骨细胞中 RANKL 的产生与破骨细胞(OC)的形成,从而促进胃癌及乳腺癌的溶骨性骨转移^[19, 26]。

也有少量研究发现 PTX3 抑制肿瘤细胞的迁移、侵袭能力。在膀胱癌中,肿瘤的恶性程度以及肿瘤细胞侵袭能力与 PTX3 蛋白表达水平之间呈负相关,PTX3 高表达抑制高等级膀胱癌细胞的增殖能力,PTX3 在基质中的表达阻碍了膀胱癌的生长^[29]。

2.2 PTX3 参与调控肿瘤细胞的干性 CD44 在各种类型的癌细胞和肿瘤干细胞中表达,与肿瘤复发和患者死亡显著相关,可能是肿瘤恶性进展和转移的标志物,而 PTX3 可能与 TSG6 和 CD44 形成复合物,从而调控肿瘤细胞干性^[21]。基底样乳腺癌(BLBC)中乳腺癌干细胞(BCSCs)的比例高于其他乳腺癌亚型,对表达活化形式 PI3K 的 BLBC 细胞进行转录组分析,确定了 PTX3 是 PI3K 致癌信号的关键靶点,它是 PI3K 诱导的肿瘤细胞干细胞样特征所必需的,PTX3 促进 BLBC 细胞干细胞样表型,相应的发现在 BLBC 患者的肿瘤样本中 PTX3 的表达较高,它是患者预后较差的指标^[22]。Kampo 等^[23]在研究抗肿瘤镇痛肽 rBmK AGAP 在乳腺癌中的作用机制时发现,PTX3 可以受 NF- κ B 和 Wnt/ β -catenin 信号通路的调控,在乳腺癌细胞和组织中高表达,从而促进肿瘤细胞干性、迁移、侵袭和 EMT 过程。最新的研究显示,PTX3 在乳腺癌中可以被 JNK-Jun 信号通路调控,其高表达可以促进乳腺癌细胞干性,通过单细胞测序分析,在基底样乳腺癌细胞系中过表达 PTX3 可以激活 Hedgehog 信号通路和 Yes 相关蛋白(YAP)信号通路。Hedgehog 信号通路在控制细胞增殖、组织形成、干细胞维持和发育中具有重要

作用;YAP 是 Hippo 通路的转录共激活因子,Hippo 通路对调节肿瘤干性十分重要,所以,PTX3 可能是通过调控 Hedgehog 和 Hippo-YAP 信号通路从而促进肿瘤细胞干性^[30]。

2.3 PTX3 参与调控血管形成 血管生成过程是指从已有血管中生成新血管的过程,在各种生理病理中都发挥重要作用。在肿瘤进展过程中,由于需要保证有充足的养分支持肿瘤细胞快速增殖,肿瘤需要快速发展出新的血管网络。FGFs 的多个成员,能够诱导内皮细胞的血管生成表型,并在体内引起强烈的血管生成反应。PTX3 的 N-端结构域可以与 FGFs 家族的多个成员结合,主要包括 FGF2 和 FGF8b;PTX3 的 N-端五肽 ARPCA 与 FGF2 结合,它是抑制 FGF2 生物学活性的最小序列;PTX3 与 FGF8b 以高亲和力结合,抑制 FGF8b 与其受体的相互作用;此外 PTX3 还可以与 FGF6、FGF10 和 FGF17 相互作用,抑制其与受体的相互作用,从而抑制血管生成^[5]。

基于这一作用机制,PTX3 可以抑制多种肿瘤的恶性进展,其中包括多发性骨髓瘤^[27]、纤维肉瘤^[28]、前列腺癌^[5]等,PTX3 在这些肿瘤中的表达可以通过抑制 FGFs 与受体的结合,从而抑制肿瘤的恶性进展。

综上,PTX3 在肿瘤进展中发挥重要作用。PTX3 可以作为肺癌、前列腺癌、胰腺癌、宫颈癌等多种肿瘤的独立预后因子,其高表达患者预后差。PTX3 高表达可能受 JNK-Jun、IKK /NF- κ B 和 Wnt 等信号通路调控,从而促进 EMT 相关蛋白的表达,同时调控 uPA、MMP-2、MMP-9 等下游分子,增强肿瘤细胞的迁移、侵袭能力以及 EMT 过程;作为骨代谢的关键分子,PTX3 高表达可以影响破骨细胞分化,促进乳腺癌、胃癌等的骨转移;PTX3 可能通过 Hedgehog 和 Hippo-YAP 信号通路促进肿瘤细胞干性,从而促进肿瘤的生长与恶性进展。PTX3 不仅可以通过其生理功能调节补体和巨噬细胞活性,促进肿瘤的炎症,还可以通过其 N-端与 FGFs 结合而抑制 FGFs 与受体结合,抑制血管生成,从而抑制多种肿瘤的恶性进展。

结果表明,PTX3 可能在肿瘤进展过程中具有不同的功能,具体取决于组织和肿瘤类型,其功能机制仍然有待进一步探究。

参考文献:

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394
- [2] SILVA A L, FARIA M, MATOS P. Inflammatory microenvironment modulation of alternative splicing in cancer: a way to adapt [J]. Adv-

- Exp Med Biol, 2020, 1219: 243
- [3] FORNAI F, CARRIZZO A, FORTE M, et al. The inflammatory protein Pentraxin 3 in cardiovascular disease[J]. Immun Ageing, 2016, 13(1): 25
- [4] DONI A, MUSSO T, MORONE D, et al. An acidic microenvironment sets the humoral pattern recognition molecule PTX3 in a tissue repair mode[J]. J Exp Med, 2015, 212(6): 905
- [5] RONCA R, GIACOMINI A, DI SALLE E, et al. Long-Pentraxin 3 derivative as a small-molecule FGF trap for cancer therapy[J]. Cancer Cell, 2015, 28(2): 225
- [6] DEBAN L, RUSSO R C, SIRONI M, et al. Regulation of leukocyte recruitment by the long pentraxin PTX3[J]. Nat Immunol, 2010, 11(4): U74
- [7] AHMED B, KAMPO S, KHAN M, et al. Rg3 inhibits gemcitabine-induced lung cancer cell invasiveness through ROS-dependent, NF- κ B- and HIF-1 α -mediated downregulation of PTX3[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(7): 10680
- [8] LIU C, YAO Y, WANG W. Pentraxin-3 as a prognostic marker in patients with small-cell lung cancer[J]. Med Oncol, 2014, 31(10): 207
- [9] INFANTE M, ALLAVENA P, GARLANDA C, et al. Prognostic and diagnostic potential of local and circulating levels of pentraxin 3 in lung cancer patients[J]. Int J Cancer, 2016, 138(4): 983
- [10] HU T, QIAO L, LI H, et al. Pentraxin 3 (PTX-3) levels in bronchoalveolar lavage fluid as a lung cancer biomarker[J]. Dis Markers, 2020: 4652483
- [11] VELETIC I, MANSHOURI T, NEWBERRY K J, et al. Pentraxin-3 plasma levels correlate with tumour burden and overall survival in patients with primary myelofibrosis[J]. Br J Haematol, 2019, 185(2): 382
- [12] LOCATELLI M, FERRERO S, MARTINELLI BF, et al. The long pentraxin PTX3 as a correlate of cancer-related inflammation and prognosis of malignancy in gliomas[J]. J Neuroimmunol, 2013, 260(1/2): 99
- [13] YU L M, WANG W W, QI R, et al. MicroRNA-224 inhibition prevents progression of cervical carcinoma by targeting PTX3[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(12): 10278
- [14] LIU B, ZHAO Y, GUO L. Increased serum pentraxin-3 level predicts poor prognosis in patients with colorectal cancer after curative surgery, a cohort study[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(40): e11780
- [15] LIU Q, WANG X Y, QIN Y Y, et al. SPOCD1 promotes the proliferation and metastasis of glioma cells by up-regulating PTX3[J]. Am J Cancer Res, 2018, 8(4): 624
- [16] KONDO S, UENO H, HOSOI H, et al. Clinical impact of pentraxin family expression on prognosis of pancreatic carcinoma[J]. Br J Cancer, 2013, 109(3): 739
- [17] SCIMECA M, ANTONACCI C, TOSCHI N, et al. Breast osteoblast-like cells: a reliable early marker for bone metastases from breast cancer[J]. Clin Breast Cancer, 2018, 18(4): e659
- [18] TAFANI M, RUSSO A, DI VITO M, et al. Up-regulation of pro-inflammatory genes as adaptation to hypoxia in MCF-7 cells and in human mammary invasive carcinoma microenvironment[J]. Cancer Sci, 2010, 101(4): 1014
- [19] CHOI B, LEE E J, SONG D H, et al. Elevated pentraxin 3 in bone metastatic breast cancer is correlated with osteolytic function[J]. Oncotarget, 2014, 5(2): 481
- [20] CHAN S H, TSAI J P, SHEN C J, et al. Oleate-induced PTX3 promotes head and neck squamous cell carcinoma metastasis through the up-regulation of vimentin[J]. Oncotarget, 2017, 8(25): 41364
- [21] JY C, HSIAO Y W, LI C F, et al. Targeting chemotherapy-induced PTX3 in tumor stroma to prevent the progression of drug-resistant cancers[J]. Oncotarget, 2015, 6(27): 23987
- [22] DAI X, MA R, ZHAO X, et al. Epigenetic profiles capturing breast cancer stemness for triple negative breast cancer control[J]. Epigenomics, 2019, 11(16): 1811
- [23] KAMPO S, AHMED B, ZHOU T, et al. Scorpion venom analgesic peptide, BmK AGAP inhibits stemness, and epithelial-mesenchymal transition by down-regulating PTX3 in breast cancer[J]. Front Oncol, 2019, 9: 21
- [24] RATHORE M, GIRARD C, OHANNA M, et al. Cancer cell-derived long pentraxin 3 (PTX3) promotes melanoma migration through a toll-like receptor 4 (TLR4)/NF- κ B signaling pathway[J]. Oncogene, 2019, 38(30): 5873
- [25] CHANG W C, WU S L, HUANG W C, et al. PTX3 gene activation in EGF-induced head and neck cancer cell metastasis[J]. Oncotarget, 2015, 6(10): 7741
- [26] CHOI B, LEE E J, SHIN M K, et al. Upregulation of brain-derived neurotrophic factor in advanced gastric cancer contributes to bone metastatic osteolysis by inducing long pentraxin 3[J]. Oncotarget, 2016, 7(34): 55506
- [27] BASILE A, MOSCHETTA M, DITONNO P, et al. Pentraxin 3 (PTX3) inhibits plasma cell/stromal cell cross-talk in the bone marrow of multiple myeloma patients[J]. J Pathol, 2013, 229(1): 87
- [28] RODRIGUES P F, MATARAZZO S, MACCARINELLI F, et al. Long pentraxin 3-Mediated fibroblast growth factor trapping impairs fibrosarcoma growth[J]. Front Oncol, 2018, 8: 472
- [29] MATARAZZO S, MELOCCHI L, REZZOLA S, et al. Long pentraxin-3 follows and modulates bladder cancer progression[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(9): 1277
- [30] ZHANG P, LIU Y, LIAN C, et al. SH3RF3 promotes breast cancer stem-like properties via JNK activation and PTX3 upregulation[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 2487

(2021-02-05 收稿)