

CTHRC1在消化道肿瘤侵袭及转移中的作用研究进展

许正杰¹, 谭云波¹, 苏子庭²

¹大理大学临床医学院, 云南 大理

²大理大学第一附属医院普外科, 云南 大理

收稿日期: 2022年4月23日; 录用日期: 2022年5月18日; 发布日期: 2022年5月24日

摘要

胶原三股重叠螺旋蛋白(CTHRC1)作为一种稳定分泌性糖蛋白, 发挥着诸多生物学功能, 其中包括有创动脉血管修复、骨重建、脂肪组织形成等良性病变, 且已被证实为肿瘤动态演变相关联基因之一。目前研究表明, CTHRC1在大多数人体实体肿瘤中呈现异常表达, 通过不同的分子机制和信号转导通路介导肿瘤侵袭和转移。本文就CTHRC1在消化道肿瘤领域的侵袭和转移研究成果进行综述, 为临床疾病的诊治提供医学理论。

关键词

CTHRC1, 分泌性蛋白, 肿瘤

Research Progress on the Role of CTHRC1 in the Invasion and Metastasis of Gastrointestinal Tumors

Zhengjie Xu¹, Yunbo Tan¹, Ziting Su²

¹Clinical Medicine School of Dali University, Dali Yunnan

²General Surgery Department, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

Received: Apr. 23rd, 2022; accepted: May 18th, 2022; published: May 24th, 2022

Abstract

Collagen triple overlapping helix protein (CTHRC1) is a stable secretory glycoprotein. It plays many

biological functions, including invasive vascular repair, bone remodeling, adipose tissue formation and more. It has been confirmed as one of the genes related to the dynamic evolution of tumor. It has been showed that CTHRC1 has abnormal expression in most solid tumors and mediates tumor invasion and metastasis through different molecular mechanisms and signal pathways. This article reviews the research on the invasion and metastasis of CTHRC1 in gastrointestinal tumors in order to provide evidence for the diagnosis and treatment of clinical diseases.

Keywords

CTHRC1, Secretory Protein, Tumor

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

细胞外分泌蛋白作为一种功能性蛋白在肿瘤微环境发挥着重要作用,可作为信号因子通过分子信号通路促进肿瘤和基质外细胞相互联系[1]。胶原三股重叠螺旋蛋白(collagen triple helix repeat containing 1, CTHRC1)是一种具有高间质黏附性外分泌糖蛋白,通过膜载体介导分泌并沉积细胞外。CTHRC1在动脉受损自我修复中起调控作用,呈现出高表达状态,而形态和功能正常的动脉管壁细胞中未表达。CTHRC1作为一种新型的富有生物学活性的基因产物,在组织在修复过程中也参与肿瘤的发生,即CTHRC1利用特定的信号通路和相关因子共同发挥调控作用。目前研究发现,高表达CTHRC1参与人类实体肿瘤的发生、发展过程,在肿瘤的动态演变过程中扮演重要的角色。基于基因数据库预测和实验验证[2],该基因可成为相关肿瘤治疗靶点,也可作为癌症患者预后评估因子,具有前瞻性研究意义。本文就CTHRC1在消化道肿瘤发生侵袭和转移中的作用研究进展进行阐述。

2. CTHRC1的结构和生物学功能

2.1. CTHRC1的结构

CTHRC1基因定位于8q22.3,头端包括外显子、内含子各4个构成。其转录产物为1.2 kb mRNA,进一步翻译形成原产物包含243个氨基酸残基,自身具有外分泌功能,聚集在细胞间隙和细胞质。该基因从脊索动物到人类表达相应蛋白上均高度保守,异源性仅为8%,从研究数据上尚未发现CTHRC其他家族成员。

CTHRC1基因最先表达在动物构建模型结构不完整的动脉中所被揭晓,而正常动脉和静脉血管壁未检测到该基因产物;在修复损伤动脉过程中,CTHRC1基因的表达主要在重塑血管外膜成纤维细胞和新生血管内膜的平滑肌细胞中完成,蛋白产物可主动分泌到细胞外基质。通过水解、加工后较底物能更加有效地减少原胶原的合成,推断出CTHRC1蛋白的生物活性可能经由蛋白酶解加工路径而形成。

2.2. CTHRC1生物学功能

CTHRC1在生物学多种信号通路中,最为经典的是CTHRC1受TGF- β 家族成员的调控,CTHRC1配体与细胞表面的I型、II型丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶受体相结合,经其家族成员传导至最为重要的转录因子Smads,发生丝氨酸磷酸化,同时产生多类型寡聚体,作为转录调控因子进入细胞核内参与调控分

化、迁移和凋亡等一系列细胞水平反应。当 Smads 信号通路功能发生障碍时,会阻碍 TGF- β 1 信号传导,逆向控制原始基因,导致相关性疾病的发生和发展,CTHRC1 可使 TGF- β 1 不应答来降低黏附并促进细胞迁移[3]。研究还证实,在受损动脉血管和组织纤维化疾病中 CTHRC1 作用机制的原理,CTHRC1 通过抑制 TGF- β 1 介导的 Smad2/3 信号通路的生长因子活化,I 型胶原蛋白的基因表达以及相关蛋白的合成也将随之减少,降低细胞外基质的黏附性和促进细胞迁移来参与动脉管壁修复、基质纤维化疾病的发生。另外,CTHRC1 基因还广泛在多种胚胎和新生儿中呈现上调性表达,可诱导骨髓造血干细胞数量的明显增多,促进骨的生成和塑形。动物实验中,CTHRC1 在基因缺陷型和转基因小鼠的成骨细胞及骨骼的生长过程中,扮演着至关重要的调节角色,为骨质疏松并易发骨折患者提供一个良好的治疗方案[4]。越来越多的研究数据表明,组织修复过程中一并参与肿瘤的发生、发展过程。

3. CTHRC1 在肿瘤的和转移的作用

肿瘤的侵袭和转移需要经过多阶段、多复杂生物程序演变,这群细胞获得非控制性增长速度来代替和掩盖正常增值细胞,受到多种因素的协助,可被称为网格式效应反应。CTHRC1 通过提高癌症的侵袭能力来促进疾病的进展,CTHRC1 可在单信号通路或者多种信号通路来调控肿瘤的发生和进展,其中包括 TGF- β 、Wnt、Erk 等信号通路。在 TGF- β 信号通路中,CTHRC1 发挥着复杂生物学功能,其中促进胶原沉积和组织纤维化作用备受研究者青睐。CTHRC1 作为细胞外基质分泌的分泌性糖蛋白,一边在肿瘤自身发挥作用,一边在肿瘤微环境中调节 TGF- β 信号通路。利用上述通路来改变细胞外基质成分,降低细胞之间及细胞与周边组织的黏附作用,建立新附着方向,从而产生促进肿瘤生存、转移[4]。Wnt 通道蛋白类似于 TGF- β 通道蛋白,参与生长发育过程中骨细胞分化、形态的塑造和器官的生长等过程,还包括肿瘤的侵袭和迁移。Yamamoto 等[5]人研究显示:Wnt 蛋白、Fzd 蛋白和 Ror2 形成受体复合体作为 CTHRC1 推动 Wnt/PCP 通路的活化的开关,且抑制 Wnt/ β -catenin 通路,可明确 CTHRC1 在二者通路之间的关系。在部分相关性肿瘤中,研究学者发现 CTHRC1 能够促进 β -catenin 核转位,从而促进并激活 Wnt/ β -catenin 通路[6],说明 CTHRC1 在不同的细胞系通过多信号通路来发挥作用。CTHRC1 可通过多种介质与 Erk 信号通路之间间接发挥调控作用,最为特殊通过介质 Ca^{2+} 磷酸化激活 Erk 信号通路,从而增加转录活性,转录产物为 MMPs,具有降解细胞外基质(ECM)大分子组织结构类型和促进滋养血管形成的功能,对肿瘤的发生、侵袭和转移发挥一定的作用。在细胞微生长环境中, β -catenin 直接影响细胞的分化、粘附及迁移。CTHRC1 能促进 β -catenin 表达,并通过级联反应启动 Erk 信号通路,从而促进肿瘤的侵袭和转移。E-cadherin、N-cadherin 等上皮表型蛋白与细胞粘附性负相关,膜表面蛋白量的减少,细胞迁移能力大大提高。考虑到 CTHRC1 与肿瘤细胞发生 EMT 呈正比关系,推测其机制可能是 Erk 信号通路介导 EMT,介导免疫逃逸,促进癌细胞的侵袭和转移。由此可见,CTHRC1 参与 TGF- β 、Wnt、Erk 信号通路对肿瘤细胞实施调控。

4. CTHRC1 在不同消化道肿瘤中的作用

CTHRC1 在肿瘤发生和进展过程中,广泛表达在不同的肿瘤细胞中,在癌症的动态演变过程中扮演重要的角色。通过基因芯片技术和实验验证了 CTHRC1 在多种实体肿瘤中呈现高度表达,可能与肿瘤发生侵袭、转移有关。在消化系统中,CTHRC1 呈现高表达所涉及肿瘤包括胃癌、结肠癌、肝癌等多种肿瘤,其表达水平和患者临床分期呈正性线性相关。

4.1. CTHRC1 与胃癌的关系

胃癌是严重威胁到全世界人体健康的消化系统恶性肿瘤之一,局部侵袭和淋巴转移是胃癌患者致死

的主要原因。CTHRC1 在胃癌的恶性程度进展中呈现上调趋势，CTHRC1 的表达程度与胃癌患者无病生存期呈负相关。在体外试验中研究发现，促进对胃癌细胞的侵袭行为是建立在由 RNA 介导干扰 CTHRC1 的异位表达，而 CTHRC1 基因表达的调控的机制可能源于 CTHRC1 启动子去甲基化和 TGF- β 1 诱导转录。在胃癌细胞株系中，添加去甲基化药物(5-氮-2-脱氧胞苷)后，CTHRC1 体现高表达状态。TGF- β 1 具有显著促进 CTHRC1 mRNA 和蛋白水平的表达。研究发现，HIF- α 推进了胃癌细胞的迁移能力，是胃癌转移的关键因素，高表达 HIF- α 与患者预后不良相关联。CTHRC1 通过激活 HIF-1 α /CXCR4 信号通路来提高胃癌细胞的运动效率并促进创面的愈合[7]。汤月良等[8]通过蛋白质印迹技术测量胃癌组织、癌旁组织及胃癌细胞株中 CTHRC1 蛋白表达水平，结果发现 CTHRC1 在癌组织和胃癌细胞株中均呈过表达状态，采用 Kaplan-Meier 分析出呈高表达 CTHRC1 状态的胃癌患者 5 年生存期明显缩短，说明 CTHRC1 是胃癌患者重要的预后标记物，可成为胃癌新的治疗靶点。综上，CTHRC1 通过不同的信号通路促进胃癌肿瘤的侵袭和转移。

4.2. CTHRC1 与结直肠癌的关系

结直肠癌的罹患率和死亡率呈上升趋势，趋向年轻化，在世界癌症死亡率中位居第四位[9]，其侵袭和转移是影响治愈效果和死亡的最主要因素。研究发现 CTHRC1 通过 ERK1/2 上调 MMP9 蛋白的过表达来促进结直肠癌的侵袭，使用 5-Aza-dC 处理低表达 CTHRC1 的结直肠癌细胞，其表达量可得以提升；而 mir-520d-5p 可靶向抑制 CTHRC1 表达并使 ERK1/2 磷酸化失活，阻碍 EMT 发生，从而抑制结直肠肿瘤细胞侵袭过程[10]。另外研究可表明 CTHRC1 在结直肠癌中高表达状态，可作为结直肠癌患者独立预后预测指标，通过激活 TGF- β 信号通路来促进 EMT 来增加肿瘤细胞的运动能力，可为治疗结直肠癌患者提供有效的方案[11]。CTHRC1 具有促进结直肠癌细胞的侵袭、转移和增值能力。

4.3. CTHRC1 与肝癌的关系

肝细胞癌(HCC)是全球癌症相关死亡的第二大常见原因，具有较高的发病率和死亡率。通过分析 53% 的肝癌组织中检测到 8q 染色体拷贝数明显增加，与之相对应的是 CTHRC1，在肝癌组织的表达含量较肝硬化和正常组织呈递减性质，进而确定其出肝癌新的肿瘤基因[12]。万晓桢等通过蛋白印迹、RT-PCR 实验检测出在人肝癌组织及远癌组织中的表达含量参差不齐，进一步通过构建真核表达载体转染至侵袭能力极弱的肝细胞株中，CTHRC1 表达含量与肝肿瘤的侵袭和转移能力呈正相关，可见 CTHRC1 参与肿瘤细胞的增值、迁移和侵袭。另有实验研究[13]，通过肝癌细胞株中 CTHRC1 呈现过表达。在人肝癌组织中进一步验证了上述结果，并通过多因素生存分析 CTHRC1 是影响肝癌患者预后的独立危险因素。CTHRC1 在肿瘤微环境中，CTHRC1 通过激活 CREB/Snail 信号通路诱导 EMT 和 MMP2/MMP9 表达，从而促进肝肿瘤细胞的侵袭和转移[14]。Zhou [15]等人应用免疫组化检测 29 例肝癌组织中 CTHRC1 高于正常组织，CTHRC1 高表达与低生存率显著相关，并验证了 CTHRC1 在肝细胞系中的表达高于正常细胞系，和荟萃性分析结果相符合，CTHRC1 可作为预测肝细胞癌预后的生物标志物，可能成为治疗的靶点。总之，CTHRC1 可经过 EMT 途径参与肝恶性肿瘤的侵袭和转移过程，将成为具有特异性的肿瘤标记物。

5. 结论和展望

综上所述，CTHRC1 作为一种稳定外分泌糖蛋白，参与细胞和组织生长、修复等生理病理过程，在组织的修复过程中可能通过 TGF- β 、Wnt、Erk 等信号通路参与肿瘤的侵袭和转移。即使国内、外学者发现 CTHRC1 促进癌细胞迁移和侵袭，且与部分肿瘤恶性程度呈正比，但对人类疾病的研究仍处于初级阶段，具体的分子机制错综复杂，尤其是在消化道肿瘤的作用机制尚不完全明确。为进一步阐明 CTHRC1 在

消化道相关性部分肿瘤中多态性进展及其分子机制, 仍需要大量的体外实验, 从而证实其为新的生物分子学标记物, 为探索患者精准治疗方案, 研发出特异度和敏感性强的治疗药物, 为肿瘤的诊断和治疗提供新的靶点, 开启新里程。

基金项目

本文系云南省教育厅科学研究基金项目“CTHRC1 基因在胆管癌中的表达及其临床预后意义”编号为: 2020J05890。

参考文献

- [1] 邓孟焱, 曹亚. 血清分泌蛋白质组学在肿瘤中的研究进展[J]. 期刊, 2016, 30(11): 83-87.
- [2] 李医明, 刘洪涛, 王福荣. 基于多平台数据胆管癌关键差异基因筛选研究[J]. 临床军医杂志, 2020, 48(3): 257-259+263.
- [3] LeClair, R.J., *et al.* (2007) Cthrc1 Is a Novel Inhibitor of Transforming Growth Factor-Beta Signaling and Neointimal Lesion Formation. *Circulation Research*, **100**, 826-833. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000260806.99307.72>
- [4] Shekhani, M.T., Forde, T.S., Adilbayeva, A., *et al.* (2016) Collagen Triple Helix Repeat Containing 1 Is a New Promigratory Marker of Arthritic Pannus. *Arthritis Research & Therapy*, **18**, 171. <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1067-1>
- [5] Misaki, K., Muramatsu, N. and Nitta, H. (2008) Endovascular Treatment for Traumatic Ear Bleeding Associated with Acute Epidural Hematoma. *Neurologia medico-chirurgica (Tokyo)*, **48**, 208-210. <https://doi.org/10.2176/nmc.48.208>
- [6] Liu, G., Sengupta, P.K., Jamal, B., *et al.* (2013) N-glycosylation Induces the CTHRC1 Protein and Drives Oral Cancer Cell Migration. *Journal of Biological Chemistry*, **288**, 20217-20227. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.473785>
- [7] Xdabc, D., Rh, C., Yzc, D., *et al.* (2020) CTHRC1 Promotes Gastric Cancer Metastasis via HIF-1 α /CXCR4 Signaling Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **123**, Article ID: 109742. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109742>
- [8] 汤月良, 梁永艺, 邓冠群, 等. CTHRC1 调控 COL1A1 过表达促进胃癌细胞增殖的研究[J]. 解放军医学杂志, 2019, 44(6): 471-478.
- [9] Siegel, R.L., Miller, K.D. and Jemal, A. (2015) Cancer Statistics, 2015. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **65**, 5-29. <https://doi.org/10.3322/caac.21254>
- [10] Kim, H.C., Kim, Y.S., Oh, H.W., *et al.* (2014) Collagen Triple Helix Repeat Containing 1 (CTHRC1) Acts via ERK-Dependent Induction of MMP9 to Promote Invasion of Colorectal Cancer Cells. *Oncotarget*, **5**, 519-529. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.1714>
- [11] Ni, S., Ren, F., Xu, M., *et al.* (2018) CTHRC1 Overexpression Predicts Poor Survival and Enhances Epithelial-Mesenchymal Transition in Colorectal Cancer. *Cancer Medicine*, **7**, 5643-5654. <https://doi.org/10.1002/cam4.1807>
- [12] Tameda, M., Sugimoto, K., Shiraki, K., *et al.* (2014) Collagen Triple Helix Repeat Containing 1 Is Overexpressed in Hepatocellular Carcinoma and Promotes Cell Proliferation and Motility. *International Journal of Oncology*, **45**, 541-548. <https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2445>
- [13] Chen, Y.-L., Wang, T.-H., Hsu, H.-C., *et al.* (2013) Overexpression of CTHRC1 in Hepatocellular Carcinoma Promotes Tumor Invasion and Predicts Poor Prognosis. *PLoS ONE*, **8**, e70324. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070324>
- [14] Wang, Y., Lee, M., Yu, G., *et al.* (2017) CTHRC1 Activates Pro-Tumorigenic Signaling Pathways in Hepatocellular Carcinoma. *Oncotarget*, **8**, 105238-105250. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22164>
- [15] Zhou, H., Su, L., Liu, C., *et al.* (2019) CTHRC1 May Serve as a Prognostic Biomarker for Hepatocellular Carcinoma. *OncoTargets and Therapy*, **12**, 7823-7831. <https://doi.org/10.2147/OTT.S219429>