

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

TNFSF15对肿瘤脉管生成调控的临床意义及研究进展

秦婷婷, 李凯

引用本文:

秦婷婷, 李凯. TNFSF15对肿瘤脉管生成调控的临床意义及研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(07): 567-571.

QIN Tingting, LI Kai. Clinical Significance and Advances of TNFSF15 Modulation on Tumor Angiogenesis and Lymphangiogenesis[J]. Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu, 2020, 47(07): 567-571.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2020.19.1622>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

PD-L1表达与结直肠癌预后及临床病理特征关系的Meta分析

Prognostic and Clinicopathological Significance of PD-L1 Expression for Colorectal Cancer: A Meta-analysis
肿瘤防治研究. 2019, 46(11): 1013-1021 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0363>

靶向CCL2-CCR2轴的肿瘤治疗研究进展

Targeting CCL2-CCR2 Signaling Axis in Cancer Therapy
肿瘤防治研究. 2019, 46(05): 470-475 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1237>

BCYRN1对乳腺癌细胞MCF7和小鼠移植瘤增殖和转移的影响

Influence of BCYRN1 on Proliferation and Migration of Breast Cancer Cell Line MCF7 and Tumor-bearing Mice
肿瘤防治研究. 2018, 45(04): 205-209 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.0691>

Del-1/EDIL3的研究进展及其在肿瘤微环境中的作用

Research Progress of Del-1/EDIL3 and Its Role in Tumor Microenvironment
肿瘤防治研究. 2017, 44(2): 142-146 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.02.013>

T淋巴细胞免疫球蛋白黏蛋白-3在肿瘤免疫中的研究进展

Advances of T cell Immunoglobulin Mucin-3 in Tumor Immunity
肿瘤防治研究. 2017, 44(10): 701-705 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.17.0233>



杂志官网



微信公众号

TNFSF15对肿瘤脉管生成调控的临床意义及研究进展

秦婷婷, 李凯

Clinical Significance and Advances of TNFSF15 Modulation on Tumor Angiogenesis and Lymphangiogenesis

QIN Tingting, LI Kai

Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Department of Thoracic Oncology, Tianjin Cancer Institute & Hospital, Tianjin Lung Cancer Center, Tianjin 300060, China

Corresponding Author: LI Kai, E-mail: likai_fnk@163.com

Abstract: Tumor necrosis factor superfamily member 15 (TNFSF15), a cytokine produced largely by vascular endothelial cells, is involved in various activities of physiological and pathological processes via regulating VEGF/VEGFR signal pathways. For example, it specifically inhibits the proliferation of vascular endothelial cells, promotes the maturation of dendritic cells, promotes the proliferation and migration of lymphatic endothelial cells, prevents vascular leakage, inhibits angiogenesis and so on. Clinical data show that high expression of TNFSF15 caused by mutations in the TNFSF15 promoter region increases the risk of a variety of tumors. In addition, it is worth noting that TNFSF15 has the opposite effect on angiogenesis and lymphangiogenesis. This paper briefly reviews the different biological effects of TNFSF15 on tumor vascular system.

Key words: TNFSF15; Tumor; Angiogenesis; Lymphangiogenesis; Tumor metastasis

摘要: 肿瘤坏死因子超家族成员15 (TNFSF15) 主要是由血管内皮细胞特异分泌的细胞因子。作为死亡受体3 (DR3) 的配体, 它参与调控VEGF/VEGFR信号通路, 进而影响多种脉管细胞的生理及病理过程, 例如抑制血管内皮细胞增殖、促进树突状细胞成熟、促进淋巴内皮细胞增殖和迁移、防止血管渗漏、抑制血管生成等。临床研究数据表明TNFSF15启动子区域突变引起的TNFSF15高表达会增加罹患多种肿瘤的风险。然而, TNFSF15对血管和淋巴管生成的影响截然相反, 其可通过结合血管内皮细胞表面受体DR3抑制肿瘤内血管生成而抑制肿瘤生长, 但与淋巴内皮细胞表面受体DR3结合后反导致肿瘤内淋巴管生成而促进肿瘤淋巴转移。分析其不同生物效应对肿瘤脉管生成治疗有一定临床意义, 本文仅就此作一综述。

关键词: TNFSF15; 肿瘤; 血管生成; 淋巴管生成; 肿瘤转移

中图分类号: R730.23

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

肿瘤坏死因子超家族成员15 (tumor necrosis factor superfamily 15, TNFSF15) 可与内皮细胞表面特异性死亡受体3 (DR3) 结合, 通过不同的下游信

号调控脉管系统生成。脉管(血管和淋巴管)系统在肿瘤转移中起至关重要的作用, 肿瘤内血管密度和淋巴管密度与患者的预后密切相关。本文介绍了TNFSF15结构与功能及临床价值、TNFSF15生物效应的分子基础、TNFSF15/DR3在血管和淋巴管中截然相反的生物效应, 以为临床研究提供参考。

1 TNFSF15结构、功能及临床价值

TNFSF15, 亦称TL1A或VEGI(血管内皮细胞生长抑制因子), 为肿瘤坏死因子超家族成员之一。TNFSF15在染色体上的位置是9q32, 包含4个外显子区域, 按照剪切位点的不同可生成3种剪切体。根据其翻译后蛋白中含有氨基酸的数目进行命名, 分别为TNFSF15~174、TNFSF15~192及

收稿日期: 2019-12-30; 修回日期: 2020-05-04

基金项目: 国家自然科学基金(81802296); 天津市自然科学基金(18JJCQNJC82500); 天津市教委科研项目(2017KJ201)

作者单位: 300060 天津, 天津医科大学肿瘤医院, 国家肿瘤临床医学研究中心; 天津市肿瘤防治重点实验室; 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心; 天津医科大学肿瘤医院肺内科, 天津肺癌中心

通信作者: 李凯(1958-), 男, 硕士, 主任医师, 主要从事肿瘤微环境的研究, E-mail: likai_fnk@163.com

作者简介: 秦婷婷(1986-), 女, 博士, 助理研究员, 主要从事肿瘤微环境的研究

TNFSF15~251。研究发现, *TNFSF15*参与了临床上抗有丝分裂药物促进肿瘤细胞凋亡的过程^[1]。除此之外, *TNFSF15*还可以抑制血管内皮细胞生长、促进淋巴内皮生长、促进T细胞活化及促进树突状细胞成熟, 在维持血管、淋巴管稳态和控制炎症反应等方面发挥重要的作用^[2-10]。

早期一系列动物实验结果表明, *TNFSF15*能够通过抑制原位移植瘤内的血管生成进而抑制肿瘤生长, 如骨肉瘤^[9]、肾细胞癌^[11-12]、卵巢癌^[13]、结肠癌^[14]及肺癌^[15]等; 甚至有研究者认为*TNFSF15*可以作为肿瘤患者预后良好的生物标志物。但近年越来越多的临床数据表明, 吸烟等外界因素引起*TNFSF15*启动子区域单核苷酸突变, 而因启动子区域遗传变异引起的*TNFSF15*高表达不仅与突眼性甲状腺肿瘤^[16]、溃疡性结肠炎^[17-20]和系统性红斑狼疮^[21]的易感性相关, 还与胃癌^[22]、小细胞肺癌^[23]等多种肿瘤发病风险密切相关。我们前期研究发现*TNFSF15*高表达促进淋巴管生成^[7], 在肺癌荷瘤小鼠模型中还可促进肿瘤淋巴道转移^[15], 这意味着*TNFSF15*高表达者发生淋巴转移的风险更大, 淋巴系统内的肿瘤细胞可能也是决定预后的重要因素。与肿瘤细胞血行播散不同, 淋巴转移的初期往往表现为病变区域性进展, 因而提示对临床上高表达*TNFSF15*的患者可能更应注重淋巴引流区域控制, 如早期手术时彻底清扫淋巴结, 对手术视野的范围欠缺者应更早开始引流区放疗等。

2 *TNFSF15*生物效应的分子基础

研究发现, *TNFSF15*对脉管系统调控的主要信号通路为*VEGF/VEGFR*^[15, 24-26]。*VEGF*家族包括五个成员^[27], 分别是*VEGF-A*、*VEGF-B*、*VEGF-C*、*VEGF-D*以及*PlGF*, 在血管和淋巴管系统生长调控中发挥关键作用。它们的细胞表面受体是*VEGFR*家族成员, 包括*VEGFR1*、*VEGFR2*和*VEGFR3*, 其中*VEGF-A*可与*VEGFR1*或*VEGFR2*结合, 主要参与血管生成系统的调控^[28]。*VEGFR1*有两种异构体^[24, 29]: *mFlt1* (膜蛋白*VEGFR1*) 及*sFlt1* (游离蛋白*VEGFR1*)。 *mFlt1*正向转导*VEGF*等配体的信号, *sFlt1*则只具备*mFlt1*的细胞外结构域^[30], 对配体有高亲和力但缺失信号传递功能, 能够捕捉*VEGF-A*、*VEGF-B*或*PlGF*, 阻碍这些因子发挥效能^[31]。*VEGF-A/VEGFR2*信号通路主要参与血管渗透性的调控^[32]。*VEGF-C/VEGFR3*则是淋巴管生成的关键信号通路, 与*VEGFR3*受体结合后可提高淋巴内皮细胞的增殖迁移能力、促进淋巴管生

成^[15, 33-34]。脉管生成在肿瘤发生发展中起重要作用^[35-36], *VEGF-A/VEGFR1*及*VEGF-C/VEGFR3*则是调控血管和淋巴管生成的关键信号通路。

目前研究表明, *DR3*仍是*TNFSF15*在血管内皮细胞和淋巴内皮细胞的唯一受体。当*TNFSF15*与*DR3*结合后, 会募集一系列接头蛋白 (如*TRADD*、*TRAF2*、*RIP*及*c-IAP1*等) 形成信号复合体进而激活不同的下游信号通路^[2]。早期的体内、外实验证明, *TNFSF15*蛋白能够通过抑制增殖期血管内皮细胞的功能而影响血管生成, 如*TNFSF15*重组蛋白可抑制牛主动脉内皮细胞的增殖和成管^[37], 稳定表达*TNFSF15*蛋白的HUVEC (人脐静脉血管内皮细胞) 成管能力下降^[38], 重组型*TNFSF15*蛋白可以显著抑制鸡胚绒毛尿囊膜模型 (CAM) 的血管生成^[37]。*TNFSF15*还可通过抑制血管内皮的增殖影响内皮细胞集落的形成进而阻断静脉血栓患者血管的修复^[39]。进一步研究发现, *TNFSF15*可抑制血管内皮祖细胞分化为成熟的血管内皮细胞^[40]; *TNFSF15*蛋白处理后的血管内皮祖细胞增殖、迁移及成管能力均下降; *TNFSF15*重组蛋白可以抑制骨髓来源的血管内皮祖细胞参与到体内基质胶中血管生成过程^[24]; 在路易斯肺癌 (LLC) 荷瘤小鼠模型中, 短期系统给与*TNFSF15*可抑制骨髓来源的血管内皮祖细胞参与肿瘤的血管生成过程中, 进而抑制肿瘤生长^[41]。究其机制, *TNFSF15*可通过拮抗血管内皮细胞及肿瘤细胞中*VEGF-A*的表达削弱*VEGF-A/VEGFR1*信号通路达到抑制血管生成的作用^[13, 15, 42]。通过抑制*VEGF-A*的生成起到抑制颅内血管瘤生长及出血的作用^[26]。另一方面, 在血管内皮祖细胞中, *TNFSF15*通过改变*VEGFR1*两种亚型的相对水平 (上调*sFlt1*, 下调*mFlt1*) 抑制*VEGF-A*诱导下血管内皮祖细胞支持的血管生成^[24]。*VEGFR1*基因的转录需要激活*PKC*、*Src*及*Erk1/2*信号通路, 而*TNFSF15*可以促进*PKC*、*Src*及*Erk1/2*等激酶的磷酸化, 从而活化信号通路使*sFlt1*表达上升, *TNFSF15*还可促进依赖于*Akt*失活的*mFlt1*的泛素化降解、降低*mFlt1*表达, 从而削弱*VEGF-A*的作用、影响调控血管生成的关键信号通路。

越来越多体内、外研究也证明, *TNFSF15*蛋白可通过活化淋巴内皮细胞的功能进而促进淋巴管生成, 如*TNFSF15*重组蛋白可促进mLEC (小鼠淋巴内皮细胞) 和hLEC (人淋巴内皮细胞) 的增殖和成管, 稳定高表达*TNFSF15*蛋白的转基因孕鼠腹内胎鼠淋巴管密度显著高于对照组,

*TNFSF15*蛋白可以促进不完全弗氏佐剂诱导的良性淋巴管瘤形成，稳定高表达*TNFSF15*蛋白的A549荷瘤小鼠肿瘤全身转移灶显著高于对照组，肿瘤内新生淋巴管密度显著升高^[15]。

*VEGF-C/VEGFR3*信号通路在淋巴管生成中发挥关键作用。一方面，*TNFSF15*可以通过促进肿瘤细胞高表达*VEGF-C*、进而增强*VEGF-C/VEGFR3*信号通路而达到促进肿瘤内淋巴管生成的作用^[15]，另一方面，*TNFSF15*通过上调淋巴内皮细胞中*VEGFR3*蛋白表达水平促进淋巴管生成。*TNFSF15*可以与淋巴内皮细胞表面的受体*DR3*结合，进而激活NF- κ B信号通路，促进*p65*亚基进入细胞核，上调*VEGFR3* mRNA，并最终促进淋巴内皮细胞表面*VEGFR3*蛋白的表达量，从而增强*VEGF-C*的作用、促进淋巴管生成^[7]。

3 *TNFSF15/DR3*在血管和淋巴管中截然相反的生物效应

血管内皮细胞^[2,25-26,43]和淋巴内皮细胞^[7]均表达*DR3*，*TNFSF15*与血管内皮细胞表面的*DR3*结合后可抑制血管内皮细胞生长进而阻断新生血管形成，而与淋巴内皮细胞表面的*DR3*受体结合后却促进淋巴内皮细胞的生长、增殖，促进淋巴管生成，这一“互斥”现象在荷瘤小鼠肿瘤内得到进一步验证^[15]。研究表明，在血管内皮细胞中，当*TNFSF15*与*DR3*结合后，通过激活*p38*及*JNK*的磷酸化进而活化*Caspase-3*、*Caspase-7*和*Caspase-8*等凋亡相关分子启动血管内皮细胞程序化细胞死亡^[43]。在淋巴内皮细胞中，*TNFSF15*与*DR3*结合后可激活NF- κ B信号通路而上调*VEGFR3*表达量，促进淋巴内皮细胞的增殖^[7]。

综上所述，虽然血管内皮细胞和淋巴内皮细胞几乎在同一时期被发现，但因缺少淋巴内皮细胞的特异标志物，对淋巴内皮细胞及淋巴管的研究远远滞后于对血管的研究。又因*TNFSF15*作用于血管内皮细胞和淋巴内皮细胞中的同一个受体*DR3*，临床上通常将淋巴内皮细胞与血管内皮细胞混为一谈；然而两者的遗传背景有本质区别，其下游信号通路也截然不同，进而导致完全相反的生物学效应。因此，将淋巴内皮细胞的生物学效应等同于血管内皮细胞，这很可能导致治疗失误。

4 总结与展望

肿瘤内脉管系统在肿瘤发生发展中扮演着重要角色。虽然以往的研究表明，短期应用（如腹

腔注射）荷瘤小鼠*TNFSF15*蛋白能通过抑制肿瘤内的血管生成进而达到抑制肿瘤生长的目的，但长期*TNFSF15*高表达与肿瘤的发生发展密切相关，这意味着*TNFSF15*高表达可能是肿瘤患者不良预后的生物标志物，并有可能作为未来肿瘤治疗的靶点。同时，鉴于*TNFSF15*促进肿瘤淋巴道转移，也为*TNFSF15*高表达人群肿瘤治疗方式的选择提供了实验依据；针对此类人群，可采用淋巴结的影像示踪、定位引导以加强淋巴道区域肿瘤细胞的清扫，对于降低肿瘤复发率、提高患者生存期具有重要的意义。

综上所述，一方面，*TNFSF15*启动子突变会影响其在体内的表达量，而其表达量水平与癌症易感性密切相关。另一方面，*TNFSF15*对脉管系统也有重要的影响。查阅国内外文献，尚无“*TNFSF15*启动子突变与肿瘤脉管生成关系”的报道。因而，我们认为对*TNFSF15*启动子突变与肿瘤脉管生成关系的进一步深入研究也可为肿瘤微环境领域的治疗提供新的启示和线索，对预防淋巴结转移、改善预后具有重要的临床价值。

参考文献:

- [1] Qi C, Wang X, Shen Z, et al. Anti-mitotic chemotherapeutics promote apoptosis through TL1A-activated death receptor 3 in cancer cells[J]. Cell Res, 2018, 28(5): 544-555.
- [2] Yang GL, Li LY. Counterbalance: modulation of VEGF/VEGFR activities by TNFSF15[J]. Signal Transduct Target Ther, 2018, 3: 21.
- [3] Kadiyska T, Tourtourikov I, Popmihaylova AM, et al. Role of TNFSF15 in the intestinal inflammatory response[J]. World J Gastrointest Pathophysiol, 2018, 9(4): 73-78.
- [4] Richard AC, Peters JE, Savinykh N, et al. Reduced monocyte and macrophage TNFSF15/TL1A expression is associated with susceptibility to inflammatory bowel disease[J]. PLoS Genet, 2018, 14(9): e1007458.
- [5] Ozkaramanli Gur D, Guzel S, Akyuz A, et al. The role of novel cytokines in inflammation: Defining peripheral artery disease among patients with coronary artery disease[J]. Vasc Med, 2018, 23(5): 428-436.
- [6] Clarke AW, Poulton L, Shim D, et al. An anti-TL1A antibody for the treatment of asthma and inflammatory bowel disease[J]. MAbs, 2018, 10(4): 664-677.
- [7] Qin TT, Xu GC, Qi JW, et al. Tumour necrosis factor superfamily member 15 (Tnfsf15) facilitates lymphangiogenesis via up-regulation of Vegfr3 gene expression in lymphatic endothelial cells[J]. J Pathol, 2015, 237(3): 307-318.
- [8] Park SC, Jeon YT. Genetic Studies of Inflammatory Bowel Disease-Focusing on Asian Patients[J]. Cells, 2019, 8(5): pii: E404.
- [9] Kumamishi S, Yamanegi K, Nishiura H, et al. Epigenetic modulators hydralazine and sodium valproate act synergistically in VEGF-mediated anti-angiogenesis and VEGF interference in human osteosarcoma and vascular endothelial cells[J]. Int J Oncol, 2019, 55(1): 167-178.

- [10] Li J, Shi W, Sun H, *et al.* Activation of DR3 signaling causes loss of ILC3s and exacerbates intestinal inflammation[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3371.
- [11] Zhao Q, Hong B, Liu T, *et al.* VEGI174 protein and its functional domain peptides exert antitumor effects on renal cell carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(1): 390-398.
- [12] Zhao Q, Kun D, Hong B, *et al.* Identification of Novel Proteins Interacting with Vascular Endothelial Growth Inhibitor 174 in Renal Cell Carcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(8): 4379-4388.
- [13] Deng W, Gu X, Lu Y, *et al.* Down-modulation of TNFSF15 in ovarian cancer by VEGF and MCP-1 is a pre-requisite for tumor neovascularization[J]. *Angiogenesis*, 2012, 15(1): 71-85.
- [14] Ślebioda TJ, Stanisławowski M, Cyman M, *et al.* Distinct Expression Patterns of Two Tumor Necrosis Factor Superfamily Member 15 Gene Isoforms in Human Colon Cancer[J]. *Dig Dis Sci*, 2019, 64(7): 1857-1867.
- [15] Qin T, Huang D, Liu Z, *et al.* Tumor necrosis factor superfamily 15 promotes lymphatic metastasis via upregulation of vascular endothelial growth factor-C in a mouse model of lung cancer[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(8): 2469-2478.
- [16] Zhang M, Liu S, Xu J, *et al.* TNFSF15 Polymorphisms are Associated with Graves' Disease and Graves' Ophthalmopathy in a Han Chinese Population[J]. *Curr Eye Res*, 2019: 1-8.
- [17] Taheri M, Ghandil P, Hashemi SJ, *et al.* Association study between two polymorphisms of tumor necrosis factor ligand superfamily member 15 (TNFSF15) gene and ulcerative colitis in south-west of Iran[J]. *J Cell Biochem*, 2018.
- [18] 杨威, 杨守醒, 徐昌隆, 等. 肿瘤坏死因子超家族成员15基因多态性与溃疡性结肠炎的关系[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(7): 476-482. [Yang W, Yang SX, Xu CL, *et al.* An association of ulcerative colitis with tumor necrosis factor superfamily member 15 gene polymorphisms in Chinese patients[J]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 2018, 57(7): 476-482.]
- [19] He L, Chen J, Sun J, *et al.* Protective association of TNFSF15 polymorphisms with Crohn's disease and ulcerative colitis: A meta-analysis[J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2018, 24(4): 201-210.
- [20] Castellanos JG, Woo V, Viladomiu M, *et al.* Microbiota-Induced TNF-like Ligand 1A Drives Group 3 Innate Lymphoid Cell-Mediated Barrier Protection and Intestinal T Cell Activation during Colitis[J]. *Immunity*, 2018, 49(6): 1077-1089. e5.
- [21] Xu WD, Fu L, Liu XY, *et al.* Association between TL1A gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus in a Chinese Han population[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(12): 22543-22553.
- [22] Zhang Z, Yu D, Lu J, *et al.* Functional Genetic Variants of TNFSF15 and Their Association with Gastric Adenocarcinoma: A Case-Control Study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e108321.
- [23] Gao H, Niu Z, Zhang Z, *et al.* TNFSF15 promoter polymorphisms increase the susceptibility to small cell lung cancer: a case-control study[J]. *BMC Med Genet*, 2019, 20(1): 29.
- [24] Qi JW, Qin TT, Xu LX, *et al.* TNFSF15 inhibits vasculogenesis by regulating relative levels of membrane-bound and soluble isoforms of VEGF receptor 1[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(34): 13863-13868.
- [25] Yang GL, Zhao Z, Qin TT, *et al.* TNFSF15 inhibits VEGF-stimulated vascular hyperpermeability by inducing VEGFR2 dephosphorylation[J]. *FASEB J*, 2017, 31(5): 2001-2012.
- [26] Yang GL, Han Z, Xiong J, *et al.* Inhibition of intracranial hemangioma growth and hemorrhage by TNFSF15[J]. *FASEB J*, 2019, 33(9): 10505-10514.
- [27] Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, *et al.* Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis[J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2018, 59(2): 455-467.
- [28] Sadremomtaz A, Mansouri K, Alemzadeh G, *et al.* Dual blockade of VEGFR1 and VEGFR2 by a novel peptide abrogates VEGF-driven angiogenesis, tumor growth, and metastasis through PI3K/AKT and MAPK/ERK1/2 pathway[J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2018, 1862(12): 2688-2700.
- [29] Wang X, Ling CC, Li L, *et al.* MicroRNA-10a/10b represses a novel target gene mib1 to regulate angiogenesis[J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 110(1): 140-150.
- [30] Ambati BK, Nozaki M, Singh N, *et al.* Corneal avascularity is due to soluble VEGF receptor-1[J]. *Nature*, 2006, 443(7114): 993-997.
- [31] Zsengellér ZK, Lo A, Tavasoli M, *et al.* Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1 Localization in Renal Biopsies of CKD[J]. *Kidney Int Rep*, 2019, 4(12): 1735-1741.
- [32] Testini C, Smith RO, Jin Y, *et al.* Myc-dependent endothelial proliferation is controlled by phosphotyrosine 1212 in VEGF receptor-2[J]. *EMBO Rep*, 2019, 20(11): e47845.
- [33] Telinius N, Hjortdal VE DMSc. Role of the lymphatic vasculature in cardiovascular medicine[J]. *Heart*, 2019, 105(23): 1777-1784.
- [34] Hsu MC, Pan MR, Hung WC. Two Birds, One Stone: Double Hits on Tumor Growth and Lymphangiogenesis by Targeting Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 3[J]. *Cells*, 2019, 8(3). pii: E270.
- [35] Gomes FG, Nedel F, Alves AM, *et al.* Tumor angiogenesis and lymphangiogenesis: tumor/endothelial crosstalk and cellular/microenvironmental signaling mechanisms[J]. *Life Sci*, 2013, 92(2): 101-107.
- [36] Han Y, Sengupta S, Lee BJ, *et al.* Identification of a Unique Resorcylic Acid Lactone Derivative That Targets Both Lymphangiogenesis and Angiogenesis[J]. *J Med Chem*, 2019, 62(20): 9141-9160.
- [37] Zhai Y, Yu J, Iruela-Arispe L, *et al.* Inhibition of angiogenesis and breast cancer xenograft tumor growth by VEGI, a novel cytokine of the TNF superfamily[J]. *Int J Cancer*, 1999, 82(1): 131-136.
- [38] Conway KP, Price P, Harding KG, *et al.* The role of vascular endothelial growth inhibitor in wound healing[J]. *Int Wound J*, 2007, 4(1): 55-64.
- [39] Della Bella S, Calcaterra F, Bacci M, *et al.* Pathologic up-regulation of TNFSF15-TNFRSF25 axis sustains endothelial dysfunction in unprovoked venous thromboembolism[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(3): 698-707.
- [40] Tian F, Liang PH, Li LY. Inhibition of endothelial progenitor cell differentiation by VEGI[J]. *Blood*, 2009, 113(21): 5352-5360.
- [41] Liang PH, Tian F, Lu Y, *et al.* Vascular endothelial growth inhibitor (VEGI; TNFSF15) inhibits bone marrow-derived endothelial progenitor cell incorporation into Lewis lung carcinoma tumors[J]. *Angiogenesis*, 2011, 14(1): 61-68.
- [42] Zhang K, Cai HX, Gao S, *et al.* TNFSF15 suppresses VEGF production in endothelial cells by stimulating miR-29b expression via activation of JNK-GATA3 signals[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(43): 69436-69449.
- [43] Xu LX, Grimaldo S, Qi JW, *et al.* Death receptor 3 mediates TNFSF15- and TNF α -induced endothelial cell apoptosis[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2014, 55: 109-118.

[编辑: 尤婷婷; 校对: 黄园玲]

作者贡献:

秦婷婷: 文献检索及论文撰写

李凯: 文献检索及论文修改

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2020.07.0001

• 肿瘤资讯 •

我国科学家独创捕捉肿瘤特异代谢物的新方法

近日,北京脑科学与类脑研究中心戈鹁平实验室和华中科技大学同济医学院附属协和医院熊南翔团队在《自然·通讯》发表研究成果,为寻找更多肿瘤生长所需的代谢物提供了新途径。

戈鹁平介绍,寻找肿瘤特异代谢物,常规做法是用来自患者的肿瘤组织进行体外分析,或者将肿瘤细胞转移到小鼠内,成瘤后进行分析。但癌组织从体内取出或在动物身上供养,它们的“饮食习惯和生活环境”被改变,由此得到的结果和真实情况可能相去甚远。另一种方法是通过大规模比较肿瘤患者和正常人的血液样本,找到差异分子。然而,早期肿瘤相对整个人体的重量非常小,它们释放的代谢物到血液中很快被稀释近千或近万倍,寻找起来如同大海捞针。

肿瘤需要血液提供各种营养来维持生长。

“为了避免肿瘤释放的小分子进入整个人体血液循环被稀释,能否在血液流入和流出肿瘤的瞬间直接做分析?”研究者经过反复体外模拟和动物实验,在被手术切除之前的脑瘤中找到一根负责输送血液入肿瘤的小动脉,同时找到一根负责收集肿瘤血液的小静脉,各取极少量的血液,然后对同一患者的肿瘤上下游血样进行测定和比对分析。通过非常精密的色谱质谱联用测定技术,科研人员精确地鉴定了血样中的204个小分子代谢物,发现有14种代谢物被脑瘤大量吸收利用,19种代谢物由脑瘤大量释放。通过研究这些肿瘤利用和释放的特定代谢小分子,可以提供寻找控制肿瘤生长的新靶点。

另一方面,这些代谢小分子都可以作为潜在标志物,在未来用作影像分析,对肿瘤进行分型,从而有助于精准治疗。(来源:光明日报)



广州生物院在动物模型上实现诱导多能干细胞来源CAR-T细胞抗肿瘤

2020年6月15日,中国科学院广州生物医药与健康研究院王金勇课题组在《细胞与分子免疫》(*Cellular & Molecular Immunology*)杂志在线发表了题为Pluripotent stem cell-derived CD19-CAR iT cells effectively eradicate B-cell lymphoma *in vivo*的论文。基于课题组前期开发的“体外获得T细胞种子,体内发育成熟”两步法再生T细胞技术,该研究进一步结合嵌合抗原受体T细胞免疫疗法(CAR-T)抗肿瘤原理,通过诱导多能干细胞获得抗肿瘤特异性的CAR-T细胞,在动物模型上成功实现体内清除肿瘤。该研究为多能干细胞来源的CAR-T细胞具有强大抗肿瘤活性提供了证据。

CAR-T在血液肿瘤、黑色素瘤等肿瘤的治疗效果已被临床验证。目前CAR-T细胞的主要来源是患者自体的外周血T细胞,受到患者自身免疫状态的局限,该技术的应用普及度受到限制。因此,制备新型来源CAR-T细胞仍然是亟待解决的问题。

众所周知,纯体外诱导获得的表型T细胞移植后体内活性很差,根源就在于体外无法成功模拟胸腺微环境。研究人员采用前期研究建立的两步法再生T细胞技术,结合CAR-T技术,获得了针对CD19阳性血液肿瘤的CD19-CAR-T细胞。过继移植该CAR-T细胞可特异性体内杀伤肿瘤细胞,有效降低肿瘤负荷,显著延长患者生存期。(来源:广州生物医药与健康研究院)

研究发现控制表皮细胞克隆性增殖有助降低皮肤癌风险

澳大利亚昆士兰大学主导的一项研究发现,通过防晒等方法控制表皮细胞的克隆性增殖有助于降低皮肤癌发生率。相关研究论文近期已发表在美国《细胞报告》杂志上。

昆士兰大学迪亚曼蒂纳研究所高级研究员黄可宜表示,为更好地理解紫外线照射对皮肤癌变初始阶段的影响,研究团队利用基因工程对实验鼠的皮肤表皮干细胞添加了荧光标记,并在紫外线照射下追踪细胞的生长、退化和癌变情况。结果发现,毛囊周围的表皮细胞克隆性增殖能力最强,也最容易导致皮肤癌变。

领导该研究的基亚拉什·霍斯特罗尼教授说,研究发现一旦停止紫外线照射,细胞增殖形成的有色斑块便会变小,这凸显出防晒的重要性。研究者之一、埃德维热·罗伊博士说,尽管手术治疗对于皮肤癌很有效,但无法保证患者皮肤的同一区域后续不再出现癌变。除了防晒,通过化学预防治疗也能降低细胞增殖区域的大小,进而降低皮肤癌的发生率。(来源:新华网)