

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202423412

· 头颈肿瘤专栏 ·

转移相关蛋白2在头颈部恶性肿瘤中的作用

张屹, 杨枝芳

(邵阳市中心医院耳鼻咽喉头颈外科, 湖南邵阳 422000)

摘要:转移相关蛋白2(MTA2)是近年来被发现的与肿瘤侵袭进展、转移相关的转录调控家族成员,在肿瘤的增殖、侵袭以及远处转移中起着非常重要的作用。其在多种头颈部恶性肿瘤如鼻咽癌、口腔癌、喉癌、食管癌、甲状腺癌中呈高表达,并且MTA2的高表达与这些恶性肿瘤的不良预后相关。MTA2与头颈部恶性肿瘤的侵袭、进展及预后的关系研究成为了头颈肿瘤研究中的新热点。本文对MTA2的结构与功能、其在不同头颈肿瘤中的表达以及意义、其可能的调节机制以及其研究展望作一个小结,希望对MTA2的后续研究以及头颈肿瘤的综合诊治提供帮助。

关键词:头颈部恶性肿瘤;转移相关蛋白2;综述

中图分类号:R739.91

Effect of MTA2 in head and neck malignant tumors

ZHANG Yi, YANG Zhifang

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the Central Hospital of Shaoyang, Shaoyang 422000, China)

Abstract: Metastasis associated protein 2 (MTA2) is a member of the transcriptional regulation family that has been discovered recently and is associated with tumor invasion, progression and metastasis, which plays a very important role in tumor proliferation, invasion and distant metastasis. MTA2 is highly expressed in a variety of head and neck malignancies, such as nasopharyngeal carcinoma, oral carcinoma, larynx cancer, esophageal cancer, thyroid cancer, and other malignancies. The high expression of MTA2 is associated with poor prognosis of these malignancies. The relationship between MTA2 and the invasion, progression and prognosis of head and neck malignant tumors has become a new hotspot in the research of head and neck tumors. This paper makes a summary of the structure and function of MTA2, its expression and significance in different head and neck tumors, its possible regulatory mechanism and its research prospect. We hope to provide some help for the follow-up study of MTA2 and the comprehensive diagnosis and treatment of head and neck tumors.

Keywords: Head and neck malignant tumors; Metastasis associated protein 2; Summarize

头颈肿瘤繁多^[1],头颈部恶性肿瘤为全球七大常见的恶性肿瘤之一,其发病隐匿且多伴发远处转移,远期生存率相对较低^[2],严重威胁着患者的生存状态以及生存质量。局晚期复发与远处转移仍是造成患者预后不良的主要原因。虽然肿瘤的发生、进展的许多机制已经被阐述,但对恶性肿瘤的远处转移过程知之甚少^[3]。转移相关蛋白2(metastasis associated protein 2,MTA2)是近年来被发现的与肿瘤转移相关的转录调控家族的成员,在肿瘤的远处转移中起着非常重要的作用。在肝癌、胰腺癌、乳腺癌、肺癌等方面的研究比较广泛^[4-7],在头颈部恶性

肿瘤中研究相对较少。因为该蛋白发现比较晚,具体的调控机制仍然不是很清楚。本文对MTA2在头颈部恶性肿瘤中的作用综述如下。

1 MTA2的结构和功能

MTA2基因位于人11号染色体长臂一区二带到一区三带之间^[8],其长度约为8600个碱基对。7个转录序列共包含20个外显子,其中3个转录序列编码两条肽链,另外4个为非编码RNA序列^[9]。

MTA2蛋白是一个含有668个氨基酸残基的蛋白,使用Pblast-NCBI工具对人类MTA蛋白中的氨

基金项目:邵阳市科技计划项目(2021GZ035)。

第一作者简介:张屹,男,副主任医师。

通信作者:杨枝芳,Email:124100854@qq.com

氨基酸序列进行比对,发现 MTA2 与 MTA1 的同源性为 58%。其可以分为 N 端恒定区和 C 端可变区,恒定区包含 4 个相对保守的结构域。4 个保守结构域包括:一个 Bromo 邻近同源结构域,一个 EGL-27 和 MTA1 同源 2 结构域,一个强大的阻碍蛋白 SANT 结构域,和一个非典型锌指结构域 GATA。可变区包含一个 Src 同源结构域 3 和一个核定位信号区(转录因子的一种功能结构域,转录因子中富含精氨酸和赖氨酸残基的核定位区域,转录因子进入细胞核的过程受该区段控制)^[9]。

Bromo 邻近同源结构域通常与核小体重构、DNA 甲基化及组蛋白修饰识别功能有关,并作为一个支架介导蛋白质-蛋白质的相互作用,有助于蛋白质-蛋白质相互作用和基因调节^[10-11]。ELM2 结构域与组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)相互作用,重塑染色质并调节基因转录^[12]。而 ELM2-SANT 结构域可以作为许多 DNA 结合转录因子的支架^[13]。SANT 结构域可将 HDAC3 和组蛋白募集到阻遏蛋白复合体以便增强 HDAC3 活性。以上 4 个结构域高度保守,为 MTA 家族(包括 MTA1、MTA2、MTA3)共有,由此可见,以上区域可能对结合 HDAC 复合体的核心成分至关重要。

蛋白的功能往往与蛋白的翻译后修饰密切相关。MTA2 的翻译后修饰通常在蛋白质后端的可变区,主要包括 433、435、548 位的丝氨酸残基以及 534 位的苏氨酸残基的磷酸化。在恒定区的 ELM2 结构域内,152 位点的赖氨酸残基也报道可以 N6-乙酰基团修饰。SH3 的存在表明了 MTA2 蛋白也可以受到含有 GTP 酶激活蛋白结构域信号分子的调控。由此可见,MTA2 具有复杂的结构域结构,具有多个潜在的调控区域,作为基因转录的主要修饰因子之一可能与染色质重塑、转录的调节和靶基因的表达有关。

2 MTA2 在不同头颈部肿瘤中的表达以及意义

据报道,MTA2 在不同头颈部恶性肿瘤中几乎均呈高表达,并且与恶性肿瘤的高分期以及不良预后相关。同时,有多数临床研究表明,MTA2 基因在不同头颈部恶性肿瘤中的转录水平亦有增高。

Wu 等^[14]发现 MTA2 的表达在鼻咽癌组织中和 3 个鼻咽癌细胞系(CNE1、CNE2 和 HNE1)中明显上调。MTA2 的表达与患者的临床分期以及淋巴结转移相关,上调 MTA2 的表达促进了 CNE1 细胞系的增殖和侵袭性;同时,下调 MTA2 的表达在 CNE2

细胞系中出现了相反的结果,而且体外试验表明下调 MTA2 可以抑制 CNE2 细胞系的生长与远处转移。因此表明 MTA2 在鼻咽癌中起促癌基因的作用,可以作为一个潜在的鼻咽癌基因治疗的靶点。当然,Zhang 等^[15]也有不同的发现,经免疫组化检查发现在汉族人群中,MTA2 的表达量与年龄呈负相关;在壮族中,MTA2 表达与临床指标无相关,不同种族鼻咽癌患者 MTA 蛋白家族的生物学功能存在差异。Tseng 等^[16]报道 MTA2 在口腔癌组织中表达比正常口腔组织中高。而且,MTA2 与肿瘤的分期以及患者的总体生存率显著相关。通过抑制 MTA2 表达细胞增殖和细胞周期无显著改变,MTA2 基因敲低可以抑制人口腔癌细胞的迁移和侵袭。Luan 等^[17]报道强化 MTA2 的表达,可以促进分化型甲状腺癌的进展。Dai 等^[18]研究发现 MTA2 在食管鳞状细胞癌组织和细胞中高表达,与食管鳞状细胞癌患者的恶性特征和不良预后密切相关。通过体外和体内实验,发现 MTA2 显著促进食管鳞状细胞癌生长、转移和上皮-间充质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT),进展。Wei 等^[19]报道也有类似的发现,发现 MTA2 促进了食管鳞状细胞癌细胞的增殖、迁移和集落形成。此外,通过抑制食管鳞状细胞癌细胞的迁移和 N-钙黏蛋白 1 的表达,增加了 E-钙黏蛋白的表达,从而抑制 EMT 抑制远处转移。刘玉东等^[20]经免疫组化发现 MTA2 蛋白在喉癌组织中的阳性表达率均高于癌旁组织,MTA2 的蛋白表达与喉癌主要临床病理参数显著相关,包括淋巴结转移、临床分期和肿瘤分化程度。新鲜喉组织匀浆裂解液 Western blot 结果也证实 MTA2 蛋白在喉癌组织中表达高于癌旁组织。生存分析发现,MTA2 蛋白阳性表达均提示患者较短的 5 年生存期,高表达的 MTA2 提示喉癌进展和患者的不良预后。马鹏等^[21]用小干扰 RNA(siRNA-MTA2)转染喉癌细胞系 Hep-2 使 MTA2 基因表达下调,与转染阴性对照的对照组相比,转染 siRNA-MTA2 组培养 7 d 和 9 d 时细胞增殖能力明显降低,迁移能力和细胞侵袭能力明显降低。

以上发现均表明,在头颈部恶性肿瘤中,MTA2 呈高表达。而且,MTA2 与恶性肿瘤的恶性特征和不良预后密切相关。

3 MTA2 的可能调节机制

MTA 家族在头颈部恶性肿瘤中怎样发挥调节作用尚不清楚,到目前为止,其潜在的分子机制尚未被

完全揭示。作用机制可能主要与组蛋白去乙酰化和信号传导通路中相关分子去乙酰化两个方面有关。

首先,组蛋白去乙酰化调节整个基因组的转录活性。组蛋白氮端的氨基酸残基易受到翻译后修饰,包括乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化等。组蛋白的这些修饰以不同的方式影响染色质的紧密度和可及性,从而影响基因的表达,最终影响生物各方面的生理和发育过程,是真核生物调节基因表达最重要的表观遗传调控方式之一^[22-23]。组蛋白带正电荷,DNA带负电荷,所以组蛋白与DNA结合非常紧密。而组蛋白乙酰转移酶将乙酰辅酶A的乙酰基转移到组蛋白的赖氨酸残基上,会中和组蛋白的正电荷,减弱DNA与组蛋白的相互作用,从而使DNA更容易与转录因子结合,因此组蛋白乙酰化往往与转录激活相关^[24]。核小体重塑和去乙酰化酶(nucleosome remodeling and deacetylase, NuRD)复合物是一类在细胞中起到转录调控作用的蛋白质复合物。NuRD复合物由多个亚基组成,包括MTA家族成员、HDAC等。这些亚基相互作用形成一个稳定的复合物,通过与染色质相互作用,使组蛋白去乙酰化,从而使组蛋白与染色质更加紧密,抑制基因的转录。因为MTA2是NuRD复合物的核心组件之一^[25],因此,其对全基因组的转录起着调控作用。

另一方面,MTA蛋白通过修饰信号通路中其下游相关效应分子影响信号通路的信息传递功能,从而发挥其细胞效应。包含MTA2的NuRD复合物使信号通路的相关分子去乙酰化而影响信号传导网络,主要是激活Rho/ROCK信号通路来调节肿瘤的增殖、侵袭、转移^[26]。Rho信号通路使恶性细胞伪足形成,形态由立方状变为纺锤状便于侵袭;肌动蛋白单体组合成肌动蛋白丝为侵袭转移提供动力,溶解细胞外基质、并使得头部与细胞外基质粘附、尾部去粘附使得细胞阿米巴样运动成为可能。MTA2蛋白通过Rho信号通路参与细胞形态改变,细胞与基质粘附及细胞骨架重组的调控。除外通过Rho信号通路,MTA家族成员还被报道与组织缺氧诱导因子-1 α 、雌激素受体 α 和p53相互作用。

此外,据报道MTA2促进头颈部恶性肿瘤的生长、浸润、转移的机制和其促进EMT有关。上皮来源恶性肿瘤细胞发生局部浸润以及远处转移的首要环节就是EMT。上皮细胞有极性、细胞间存在紧密连接、桥粒、缝隙连接、中间连接等连接状态阻碍了其运动转移。需要转化成为非极性、具有侵袭能力、很少与周围细胞建立连接状态的间充质细胞。已知的促进EMT过程包括与相关转录因子的激活,特定

细胞表面蛋白的表达改变,细胞骨架蛋白的重组和表达,细胞外基质的降解等过程。

还有研究认为^[18]MTA2蛋白可以与真核起始因子(eukaryotic initiation factor, EIF)4E相互作用。EIF4E正向调控与EMT相关的转录因子Twist的表达, Twist通过与组蛋白甲基转移酶的相互作用,在H3组蛋白36位氨基酸赖氨酸处二甲基或三甲基化组蛋白,催化生成H3K36m2,这种变化导致Twist激活。MTA2通过Twist被招募到E-钙黏蛋白启动子中,从而降低了启动子区域的乙酰化水平,从而抑制了E-钙黏蛋白的表达。E-钙黏蛋白在调节细胞极性、分化、迁移和干细胞样特性方面发挥多种作用。在细胞极性的情况下,E-钙黏蛋白与邻近细胞结合,形成细胞间复合体,形成上皮屏障,对肿瘤的发展起抑制作用。因此EIF4E-Twist形成了正反馈回路,抑制了E-钙黏蛋白的表达而促进了肿瘤的侵袭性进展亦可能是其导致肿瘤增殖、进展、转移的机制。

总之,MTA2的作用机制复杂,其在信号转导通路网络中上游、下游的各种调节机制尚不十分确切,仍需我们进一步探索。

4 MTA2的研究展望

越来越多的研究表明MTA2是肿瘤进展的重要调控因子,其表达可影响癌症患者的预后。然而,到目前为止,MTA2的作用机制仍不完全清楚,将MTA2表达的检查结果应用于临床更是鲜有报道。在未来的科研工作中,MTA2对Rho/ROCK调控通路的分子机制应该得到更充分探索,揭示该途径中更多的其他靶点可能是一个重要的方向。此外,将MTA2表达的检查结果用于指导对恶性肿瘤治疗以及预后的评估是以后工作开展的另一个方向。

大部分的头颈部恶性肿瘤治疗原则仍以手术为主的综合治疗。手术切除切缘的确定非常重要,切缘不足则容易导致肿瘤的残留,切除过多又可能影响功能。因此利用MTA2在肿瘤组织及肿瘤来源的上皮组织中的表达差异性来确定肿瘤边缘有一定的临床意义。虽然目前在术中快速冷冻切片时做免疫组化了解MTA2的表达情况还一时难以普及,但是根据术后石蜡切片免疫组化检查MTA2的表达情况来反推切除范围是否足够是可行的,根据切除范围再决定是否联合补充进一步的放/化疗等。并且还可以根据瘤体组织中MTA2的表达情况来初步判断患者的预后情况。

目前,HDAC抑制剂已经得到比较广泛的关

注^[27],被认为是一种新的有效的恶性肿瘤治疗策略。西达苯胺是我国原研的HDAC抑制剂新药,在2015年获得全球上市用于抗肿瘤治疗,也有一些其他的HDAC抑制剂正在开展临床试验,当下开展比较多的为HDAC抑制剂与抗程序性死亡受体1或者程序性死亡受体配体1联合治疗淋巴瘤、黑色素瘤相关机制的研究^[28]。MTA2和HDAC一起作为NuRD的核心组件,其与HDAC联系紧密、相互作用,但是目前未见针对MTA2的抑制剂或者单克隆抗体的相关研究的报道。以后的工作中针对阻断MTA2蛋白的调节以及揭示出其下游基因表达网络的Rho/ROCK信号通路中的其他靶点,并作为肿瘤治疗的新靶点,在临床应用中有着广阔的应用前景。

参考文献:

- [1] 陶磊,吴春萍,徐成志,等. 头颈肿瘤外科临床治疗新技术与应用[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2023,29(2):1-7.
- [2] 金哲,张璐,张斌,等. 头颈部肿瘤影像组学研究进展[J]. 中华放射学杂志,2020,54(2):5.
- [3] 贾敏鑫,李东霞. 皮肤恶性肿瘤转移机制的研究[J]. 医学信息,2021,34(8):36-40.
- [4] Hsu WH, Chiou HL, Lin CL, et al. Metastasis-associated protein 2 regulates human hepatocellular carcinoma metastasis progression through modulating p38MAPK/MMP2 pathways [J]. J Cancer, 2019,26:6716-6725.
- [5] Si W, Liu X, Wei R, et al. MTA2-mediated inhibition of PTEN leads to pancreatic ductal adenocarcinoma carcinogenicity[J]. Cell Death Dis,2019,10(3):206.
- [6] Zhou Z, Yang P, Zhang B, et al. Long noncoding RNA TTC39A-AS1 promotes breast cancer tumorigenicity by sponging microRNA-483-3p and thereby upregulating MTA2 [J]. Pharmacology, 2021,106(11-12):573-587.
- [7] El-Nikhely N, Karger A, Sarode P, et al. Metastasis-associated protein 2 represses NF- κ B to Reduce lung tumor growth and inflammation [J]. Cancer Res,2020,19:4199-4211.
- [8] 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.
- [9] Kumar R, Wang RA. Structure, expression and functions of MTA genes[J]. Gene, 2016, 582(2):112-121.
- [10] 姜合理. 酵母复制原点识别蛋白Orc1的BAH结构域在转录沉默中的结构与功能研究[D]. 北京:中国科学院大学,2020.
- [11] 杨阳. BCL11A 识别 γ -珠蛋白基因启动子的结构基础以及BAF180与核小体互作的结构与功能研究[D]. 北京:中国科学技术大学,2019.
- [12] Ding Z, Gillespie LL, Paterno GD. Human MI-ER1 alpha and beta function as transcriptional repressors by recruitment of histone deacetylase 1 to their conserved ELM2 domain [J]. Mol Cell Biol, 2003,23(1):250-258.
- [13] Wang L, Charroux B, Kerridge S, et al. Atrophin recruits HDAC1/2 and G9a to modify histone H3K9 and to determine cell fates [J]. EMBO Rep,2008,9(6):555-562.
- [14] Wu M, Ye X, Deng X, et al. Upregulation of metastasis-associated gene 2 promotes cell proliferation and invasion in nasopharyngeal carcinoma [J]. Onco Targets Ther, 2016, 9:1647-1656.
- [15] Zhang BJ, Lan GP, Si JY, et al. Correlation of metastasis-associated protein expression with prognosis and chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma [J]. Int J Clin Exp Pathol,2018,11(5):2537-2549.
- [16] Tseng TY, Chiou HL, Lin CW, et al. Repression of metastasis-associated protein 2 for inhibiting metastasis of human oral cancer cells by promoting the p-cofilin-1/LC3-II expression [J]. J Oral Pathol Med,2019,48(100):959-966.
- [17] Luan S, Fu P, Wang X, et al. Circular RNA circ-NCOR2 accelerates papillary thyroid cancer progression by sponging miR-516a-5p to upregulate metastasis-associated protein 2 expression [J]. J Int Med Res,2020, 48(9):1-12.
- [18] Dai SL, Wei SS, Zhang C, et al. MTA2 promotes the metastasis of esophageal squamous cell carcinoma via EIF4E-Twist feedback loop [J]. Cancer Sci, 2021,112(3):1060-1074.
- [19] Wei S, Sun S, Zhou X, et al. SNHG5 inhibits the progression of EMT through the ubiquitin-degradation of MTA2 in oesophageal cancer [J]. Carcinogenesis,2021,42(2):315-326.
- [20] 刘玉东,甄娟,韩晓丽,等. 转移相关蛋白2、锌指转录蛋白与基质金属蛋白酶9在喉鳞状细胞癌中的表达及临床意义[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科,2020,27(9):507-511.
- [21] 马鹏,冯俊,杜经纬. 转移相关基因2对喉癌细胞系Hep-2的增殖、迁移和侵袭的影响[J]. 川北医学院学报,2017, 32(2):172-174.
- [22] 刘芳. GM12878 细胞系和 K562 细胞系组蛋白修饰对基因表达的影响 [D]. 呼和浩特:内蒙古大学,2020.
- [23] 闫昊一,张宏权. 组蛋白乙酰化修饰作用及其相关技术进展 [J]. 中国科学:生命科学,2023,53(11):1613-1625.
- [24] 杨涛,马小倩,张全,等. 组蛋白修饰在水稻中的研究进展 [J]. 中国农业科技导报,2022,24(4):11-20.
- [25] Lu X, Chu CS, Fang T, et al. MTA2/NuRD regulates B cell development and cooperates with OCA-B in controlling the Pre-B to immature B cell transition [J]. Cell Reports,2019,28(2):472-485.
- [26] Covington KR, Brusco L, Barone I, et al. Metastasis tumor-associated protein 2 enhances metastatic behavior and is associated with poor outcomes in estrogen receptor-negative breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat,2013,141(3):375-384.
- [27] Amit S, Anupam B, Abhay P. Targeting histone deacetylases with natural and synthetic agents: An emerging anticancer strategy [J]. Nutrients, 2018, 10(6):731.
- [28] 方晨,王勇,李勇. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂联合免疫检查点抑制剂治疗肿瘤的研究进展 [J]. 中国肺癌杂志,2021,4(3):204-211.

(收稿日期:2023-11-26)

本文引用格式:张屹,杨枝芳. 转移相关蛋白2在头颈部恶性肿瘤中的作用[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2024,30(3):52-55. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202423412

Cite this article as:ZHANG Yi, YANG Zhifang. Effect of MTA2 in head and neck malignant tumors [J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2024, 30(3):52-55. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202423412