

氯离子通道 TMEM16A 在肿瘤发生发展中的研究进展

张磊¹ 孙美艳¹ 李大鹏^{2*}

1 吉林医药学院检验学院 2 吉林医药学院附属医院呼吸内科

DOI:10.12238/bmtr.v6i4.8498

[摘要] TMEM16A是一种广泛存在于多种组织细胞的跨膜氯离子通道蛋白,具有重要的生理作用。TMEM16A在多种癌细胞中过表达,与癌症的发生、发展密切相关。探索TMEM16A在人类组织细胞中的分布及其抗肿瘤的作用,对于肿瘤的诊断和治疗来说非常重要。本文主要总结了TMEM16A在肿瘤发生发展中的作用,并且讨论了将TMEM16A作为生物靶点在肿瘤诊断和治疗中发挥的作用。

[关键词] 氯离子通道; TMEM16A; 肿瘤; 发生发展

中图分类号: R246.5 **文献标识码:** A

Advances in the study of chloride channel TMEM16A in tumorigenesis and development

Lei Zhang¹ Meiyun Sun¹ Dapeng Li^{2*}

1 Institute of Inspection, Jilin Medical College

2 Department of Respiratory Medicine, Affiliated Hospital of Jilin Medical University Jilin

[Abstract] TMEM16A is a transmembrane chloride channel protein widely found in a variety of tissue cells with important physiological roles. TMEM16A is overexpressed in a variety of cancer cells and is closely related to the occurrence and development of cancer. Exploring the distribution of TMEM16A in human tissue cells and its anti-tumor effects is important for tumor diagnosis and treatment. This paper mainly summarizes the role of TMEM16A in tumorigenesis and development, and discusses the role of using TMEM16A as a biological target in tumor diagnosis and treatment.

[Key words] Chloride channel; TMEM16A; Tumor; Tumor development

前言

跨膜蛋白16(transmembrane protein 16, TMEM16)因跨膜16次而得名,具有氯离子通道的功能,可被钙离子激活,故又称为钙激活氯离子通道(Calcium activated chloride channel, CACC)。TMEM16是一个由多个成员组成的蛋白家族,这些成员分别被命名为TMEM16A~TMEM16K。其中TMEM16A在此蛋白家族中是研究最深入的一种。众多研究已经证实, TMEM16A在癌症、腹泻、高血压、胃炎和哮喘等疾病的诊断、治疗以及预后判断方面具有极其关键的作用。TMEM16A是在多种肿瘤中存在并发挥重要作用的基因,在近年逐渐成为影响肿瘤增殖甚至是侵袭和转移的一个重要影响因素,其功能与肿瘤的发生发展有密不可分的关系。在多种肿瘤组织中TMEM16A都表现出异常表达,尤其是更明显的高表达,也使得TMEM16A成为了癌症研究的新焦点^[1]。

1 TMEM16A的研究历程

TMEM16A最先是在非洲爪蟾的卵母细胞中被发现的^[2],进一步研究发现, TMEM16A的本质是Ca²⁺激活的氯离子通道(CaCC)^[3]。TMEM16A是细胞一种重要的离子通道,是细胞内外Cl⁻转运的场所,且这一过程可被Ca²⁺调节^[4]。TMEM16A作为一种膜通道蛋白,

存在于人体的多种细胞的细胞膜表面,由TMEM16A基因编码,具有多种重要的生理功能,例如其参与调节肌肉收缩、膜电位调节、神经兴奋传导、电解质平衡、卵细胞发育等过程,且在多种病理生理过程和疾病发展中扮演着重要的角色^[5],例如细胞内TMEM16A的异常与血管内皮功能障碍、神经痛产生和胃肠道功能障碍相关。钙离子激活的氯离子通道TMEM16A是人体内最重要的阴离子通道之一,它能够参与人体内各种常规的生理活动,还可能引发多种慢性疾病,如哮喘、高血压、消化道紊乱,甚至癌症。

2 TMEM16蛋白在肿瘤细胞中的表达

目前,科学研究表明, TMEM16A可能会导致头颈部鳞状细胞癌、乳腺癌、肺癌、消化道间质瘤、结直肠癌和神经胶质瘤的发生发展,且与患者不良预后相关^[5]。目前, TMEM16A已经可作为胃肠道鳞状上皮细胞癌中的一种生物标志物^[6]。

TMEM16A基因位于11号染色体q13区,研究表明,该染色体区域的异常扩增与乳腺癌、头颈鳞状细胞癌、胃肠道肿瘤、口腔癌等多种肿瘤的发生和不良预后相关^[7], 11q13区域的TMEM16A基因扩增是TMEM16A在癌症中高表达的常见原因,但并非唯一机制。

生物信息学研究表明, TMEM16A基因的启动子可被多种转录

因子调控。转录激活因子6 (STAT6) 与TMEM16A启动子结合可诱导TMEM16A高表达^[8]。另有研究表明, 前列腺上皮细胞中的TMEM16A启动子具有雄激素元件结合位点, 可通过睾酮诱导前列腺增生, 因此, 在睾酮诱导下的TMEM16A过表达与前列腺癌的发生有关^[9]。

TMEM16A基因的表现遗传学改变也可导致肿瘤的发生。启动子甲基化在肿瘤发生中具有重要作用。TMEM16A的启动子序列含有CpG岛。研究表明, TMEM16A启动子的低甲基化促进了头颈鳞状细胞癌中TMEM16A基因的高表达^[10]。此外, TMEM16A基因的表达还受到组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 的调控。HDAC通过表现遗传学机制调控TMEM16A过表达^[11]。

已有研究表明, microRNA是存在于真核细胞中的非编码RNA, 对基因转录和翻译具有重要的调节作用, 同时, microRNA也是一种重要的肿瘤相关因子, 已被发现它在多种癌症中有异常表达。有研究表明, TMEM16A基因的表达受多个microRNA的共同调节, TMEM16A通过与microRNA的相互作用共同参与了癌细胞的生长、侵袭及迁移, 尤其是在胃癌患者中尤为显著^[12]。miR-381/TMEM16A/T-β等信号通路有效影响肿瘤的迁移、扩散和对机体的影响, 有助于预防肿瘤的复发。TMEM16A的增殖程度对恶性肿瘤的生长、转移以及侵袭具有重要的影^[15], 所以用靶向的TMEM16A基因突变技术来阻断恶性肿瘤的发展, 可以极大地提高恶性肿瘤的预防和治愈率。

TMEM16A在不同类型的肿瘤中表达水平也有差别, 如肺癌, 乳腺癌, 结肠癌等, TMEM16A的表达一般都会升高, 而在一些血液系统肿瘤中, 比如白血病, TMEM16A的表达可能会降低^[8], 这种差别可能与不同肿瘤类型中的信号通路调控及基因表达方式有关, 因此, 在诊断和治疗上也有重要的借鉴意义。

研究表明, TMEM16A在各种肿瘤中均有较高的表达, 包括胃肠间质细胞瘤、肺癌、乳腺癌等。这一高表达模式与肿瘤的恶性程度, 侵袭性及预后不良有关, 在正常细胞中TMEM16A的表达水平相对较低或根本不表达, 目前认为TMEM16A的高表达可作为恶性肿瘤细胞恶性程度判定的标准之一, 同时也可作为判断病人预后及生存状况的生物学标志物^[9], 因此, 在临床应用中具有重要意义。

3 TMEM16A在肿瘤发生发展中的作用机制

尽管TMEM16A的过表达在许多癌症中一直被视为可能是“偶然事件”, 但他并不被视为一个独立的致癌因子, 由于这一特性导致对于它的研究一直不够深入。然而, 近年来的科学研究表现出了TMEM16A能够作为一种独立致癌因子存在于胶质瘤中, 也有科学证据支持这一观点, 即通过使用shRNA介导TMEM16A的沉默或者敲除, 可以显著抑制胶质瘤细胞的生长, 从而提高了颅内胶质瘤模型小鼠的生存率; 在缺少11q13的区域扩增细胞, TMEM16A的过度表达能够促使细胞的生长, 并且贴壁生长, 这个现象被视为高度致癌的标志。不仅在胶质瘤内如此, 在其他一些癌症当中TMEM16A也起到相同的作用, 而它的功能乃至发生机制也值得我们进一步发掘。

研究结果显示, TMEM16A可以调控多条信号通路, 如它能够激活丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号转导通路, 从而促进癌细胞的增殖。另有研究表明, TMEM16A还能迅速激活EGFR, 调控AKT、ERK1/2、SRC等基因, 促进癌细胞的增殖和转移。同时, TMEM16A可通过提升CaMKII基因的功能, 改变肿瘤的病理机制。研究表明, 原癌基因Bcl-2过表达可增加Ca²⁺内流和Cl⁻外流, 从而导致细胞迁移并抑制细胞凋亡进而促进肿瘤发生发展, 这一过程与TMEM16A密切相关, 这表明钙激活的氯离子通道TMEM16A与肿瘤的发生、发展相关。有研究表明TMEM16A可通过EGFR和CAMK信号通路参与乳腺癌的发生发展。

目前, TMEM16A抑制剂已在癌症治疗中表现出卓越的潜力。已有研究表明, TMEM16A抑制剂和厚朴酚可靶向TMEM16A进而抑制结直肠癌细胞的增殖, 为TMEM16A高表达肿瘤的治疗提供了新方案。此外, 基于TMEM16A在肿瘤发生发展中的作用机制, TMEM16A抑制剂与其他抗肿瘤药物的联合应用可能获得更好的治疗效果。例如, EGFR抑制剂和TMEM16A抑制剂的协同作用对HNSCC细胞的增殖抑制更为显著。而对于一些难治性肿瘤, TMEM16A的抑制治疗可能为患者带来新的希望。例如, 胶质母细胞瘤 (glioblastoma multiforme, GBM) 作为一种常见的脑部肿瘤通常难以治疗, 30%的GBM存在EGFR过表达, 患者生存期短。但EGFR抑制治疗仅在少数患者中显示有限疗效, 联合治疗有望改善治疗结果。研究表明, TMEM16A可与EGFR相互作用, 促进GBM进展, 联合抑制TMEM16A和EGFR有利于GBM的治疗, 故TMEM16A有望成为GBM治疗的新靶点。除了GBM, 胰腺导管腺癌 (PDAC) 也是一种恶性度很高的肿瘤, 目前缺少有效的治疗靶点, 基于EGFR的多靶点的联合治疗亦有望改善PDAC的治疗结果。

TMEM16A还能够通过调节氯离子的变化来影响细胞的正常功能。在某些肿瘤细胞中, TMEM16A的异常表达可能导致细胞内外离子平衡的失调, 从而影响细胞的生长、凋亡和迁移等过程, 如抑制TMEM16A的活性可以抑制肿瘤的生长和扩散。尽管TMEM16A仍未完全揭示癌症的发病机理, 但最新科学实验结果表明, TMEM16A能使细胞内的氯离子水平发生变化, 从而使其增殖、迁移等情况发生改变。此外, TMEM16A还可能参与促进肿瘤发生和发展的细胞周期调控、抑制凋亡和上皮-间质转换 (EMT) 等过程。

4 TMEM16A作为肿瘤治疗靶点的研究

TMEM16A在肿瘤治疗中的作用在近些年来得到了广泛的关注, 有许多研究表明TMEM16A在不同肿瘤中都存在过表达的情况, 这种情况能够促进肿瘤细胞的生长、增殖和迁移是通过激活各种信号通路, 从而促进癌症的进展。所以TMEM16A的表达在肿瘤的诊断和治疗中更加值得被关注, 不仅如此, 对于肿瘤患者的预后也与TMEM16A的表达相互联系, 高表达TMEM16A常是预后不良的表现; 而低表达则可能与较好的预后相关。表明TMEM16A可能成为评估肿瘤患者预后的一个重要的指标, 并对肿瘤的治疗和预后具有重要的影响。

针对TMEM16A在肿瘤中的重要作用, 研究人员正在尝试以

TMEM16A为靶点开发肿瘤治疗手段。目前已经发现有一些化合物可以对TMEM16A的活性进行选择抑制,比如和厚朴酚。对TMEM16A钙激活氯通道具有选择性抑制作用,并揭示其抑制机理。进一步的研究证明,和厚朴酚作为一种化合物,让TMEM16A可以通过靶向抑制结直肠癌细胞的增殖。这些化合物为未来肿瘤的治疗提供了崭新的途径,对于TMEM16A的研究让它们在一些体外实验中表现出抑制肿瘤细胞增殖的效果。

目前,已经有相关研究表明与TMEM16A相关的抑制剂对多种肿瘤细胞有明显的抑制作用,包括结直肠癌、乳腺癌等。除此之外,不仅是对于癌细胞,也还有其他的比如镇痛、抗高血压等。虽然TMEM16A在肿瘤的治疗研究中已经取得了一定的进展,但是仍然需要进一步的研究来深入了解它的作用机制和临床应用前景。

5 TMEM16A在肿瘤医学中的研究前景

TMEM16A在肿瘤中的研究前景是一个活跃且令人关注的领域,目前的研究已经证实TMEM16家族中多个成员在肿瘤发生及肿瘤细胞的表型维持中起着举足轻重的作用,所以今后也许在TMEM16家族中会被发现更多有助于癌症治疗及预后的基因,特别是TMEM16A基因在胰腺癌的发生与发展中所起的作用十分突出,可被作为胰腺癌治疗的新靶点来加以研究,并且利用其具体作用机理的探讨开辟出治疗胰腺癌的新思路与新方法。

由于TMEM16A在多数肿瘤细胞中的过表达现象,它可能成为肿瘤的早期诊断和预后评估的重要生物标志物。而且通过监测TMEM16A的表达水平,医生可能能够更准确地判断肿瘤的发展程度以及评估它的治疗效果。TMEM16A也能够作为治疗靶点,作为一种抑制剂抑制肿瘤的生长和扩散。这为开发针对于TMEM16A的特异性抑制剂提供了一些理论基础。这些抑制剂在今后也许会成为某些新型抗癌药物,为肿瘤患者提供另一种治疗选择。TMEM16A还可以进行一些跨学科研究,TMEM16A不仅在癌症中受到许多关注,还在神经科学、呼吸科学和消化科学等领域有着广泛的应用,甚至在上皮分泌、平滑肌收缩等功能中发挥作用。跨学科的研究可能会带来新的发现,有助于我们更全面地理解TMEM16A的生理和病理作用。

虽然有TMEM16A的研究工作已经在肿瘤中取得了一定的进展,但是仍有很多难题有待于解决,如它的具体作用机理在不同类型的肿瘤中的表达差异,以及基于TMEM16A的治疗方法的临床试验等,都是目前研究的重点所在;随着调研的深入开展,或许能够对TMEM16A的作用机制有更加全面的认识,从而为肿瘤的诊治提供新的思路和途径。因此,继续开展相关研究十分有必要。

7 结语

综上所述, TMEM16A在肿瘤中的研究正处于快速发展的阶段, TMEM16A在多种肿瘤组织和细胞中高表达,有望成为新的肿瘤诊断标志物和治疗靶点。通过深入研究TMEM16A在肿瘤中的表达、功能和调控机制,以及开发以TMEM16A为靶点的治疗肿瘤的方法,我们有望为肿瘤的治疗和预防开辟新的途径。

[基金项目]

吉林省教育厅科学技术研究项目(项目编号: JJKH20210484 KJ)。

[参考文献]

[1]李文佳.当归内酯对TMEM16A高表达型肺腺癌的影响及铁蛋白相关性分析[D].宜春学院,2024.

[2]许碧芸.不同类别他汀对TMEM16A钙激活氯通道以及乳腺癌抑制作用差异分析[D].中国医科大学,2023.

[3]霍盟盟,苏洁,丁利琼.TMEM16A作为胶质瘤治疗靶点的研究进展[J].湖北科技学院学报(医学版),2023,37(1):81-84.

[4]王悦,徐恩君,杨玉萍,等.PSMD14在胰腺癌中的表达分析及对胰腺癌细胞增殖的影响[J].国际检验医学杂志,2023,44(4):385-390+395

[5]柯永莉,李黎,寇晓梅,等.乳腺癌组织miR-381和跨膜蛋白16A表达与临床病理特征及预后的关系[J].中华实用诊断与治疗杂志,2022,36(7):714-718.

[6]谭佳杰,张洪,范月莹,等.TMEM16A在肿瘤中的研究进展[J].华中科技大学学报(医学版),2022,51(6):879-883.

[7]Mazzone A, Gibbons SJ, Bernard CE, et al. Identification and characterization of a novel promoter for the human ANO1 gene regulated by the transcription factor signal transducer and activator of transcription 6 (STAT6)[J]. *FASEB J*, 2015, 29(1):152-163.

[8]Qin Y, Jiang Y, Sheikh AS, et al. Interleukin-13 stimulates MUC5AC expression via a STAT6-TMEM16A-ERK1/2 pathway in human airway epithelial cells[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 40:106-114.

[9]Cha JY, Wee J, Jung J, et al. Anoctamin 1 (TMEM16A) is essential for testosterone-induced prostate hyperplasia[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(31):9722-9727.

[10]Dixit R, Kemp C, Kulich S, et al. TMEM16A/ANO1 is differentially expressed in HPV-negative versus HPV-positive head and neck squamous cell carcinoma through promoter methylation[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:16657.

[11]Cao Q, Liu F, Ji K, et al. MicroRNA-381 inhibits the metastasis of gastric cancer by targeting TMEM16A expression[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1):29.

[12]郑晓恬,高凤彤,石权,等.ANO1介导肿瘤恶性生物学行为的机制探讨[J].现代肿瘤医学,2024,32(3):561-565.

作者简介:

张磊(1981--),女,汉族,吉林省吉林市人,硕士,副教授,研究方向: 医学生物技术。

通讯作者:

李大鹏(1981--),男,满族,吉林省吉林市人,硕士,研究方向: 临床医学。