



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.04.01
文章编号: 2095-1264(2023)04-0389-06

SMAD4 突变影响肺腺癌相关研究进展^{*}

田芳^{1,2}, 段彤^{1,2}, 梁亚奇^{1,2}, 徐芹芹^{2*}

(¹青海大学研究生院, 青海 西宁, 810000; ²青海省人民医院, 青海 西宁, 810000)

摘要: SMAD4 是 TGF- β 信号通路的关键下游效应分子, 在细胞的分化、迁移、侵袭和凋亡中发挥重要作用, 其功能失活或表达下调可能影响 TGF- β 信号转导并进一步影响肿瘤的发生发展。SMAD4 在肿瘤的发展和治理中起着关键作用, 在包括肺癌在内的多种肿瘤中已得到广泛证实。本文就 SMAD4 突变在肺腺癌中的表达、转移及预后中的作用作一综述, 旨在为肺腺癌治疗提供新的理论参考。

关键词: SMAD4; 肺腺癌; TGF- β ; 转移机制; 上皮-间充质转化

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** A

Research progress on the effect of SMAD4 mutation on lung adenocarcinoma^{*}

TIAN Fang^{1,2}, DUAN Tong^{1,2}, LIANG Yaqi^{1,2}, XU Qinqin^{2*}

(¹Graduate School of Qinghai University, Xining, 810000, Qinghai, China;

²Qinghai Provincial People's Hospital, Xining, 810000, Qinghai, China)

Abstract: SMAD4 is a key downstream effector of TGF- β signaling pathway. It plays an important role in cell differentiation, migration, invasion and apoptosis. Its functional inactivation or low expression may affect the signal transduction of TGF- β , and further affect the occurrence and development of tumor. SMAD4 plays a key role in the development and treatment of tumors, which has been widely confirmed in many tumors, including lung cancer. In this article, we reviewed the role of SMAD4 mutation in affecting SMAD4 expression and the metastasis and prognosis of lung adenocarcinoma, in order to provide a new theoretical reference for the treatment of lung adenocarcinoma.

Keywords: SMAD4; Lung adenocarcinoma; TGF- β ; Metastatic mechanism; Epithelial-mesenchymal transformation

前言

2020 年全球癌症数据统计显示, 肺癌新发患者约占全球癌症新发患者的 11.7%, 仅次于乳腺癌, 居第 2 位; 死亡率约 18.4%, 居首位^[1]。2022 年 2 月 27 日, 国家肿瘤临床医学研究中心公布了我国至 2016 年底的癌症登记数据: 肺癌是最常见的癌症, 在男性中位居第一, 约占男性癌症的 24.6%; 肺癌死亡人数约占所有癌症死亡人数的 29.71%, 居第一位^[2]。肺癌是一种侵袭性强且转移迅速的癌症, 患者 5 年

存活率低于 20%, 非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 占有肺癌的 80%~85%^[3], 而肺腺癌 (lung adenocarcinoma, LUAD) 约占 NSCLC 的 40%^[4]。LUAD 中常见的敏感靶点突变比率为 60%~70%^[5], SMAD4 在 NSCLC 中的突变比率为 2%~4%^[6-7]。尽管多学科联合治疗已广泛应用于治疗 LUAD, 同时也不断有研究尝试采用靶向药物治疗 LUAD, 但患者总体预后仍然较差。因此, 新的治疗靶点及机制探索仍亟需不断深入。

近年来, TGF- β 信号通路的关键下游效应分子

^{*}基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82160489)。

作者简介: 田芳, 女, 医师, 硕士研究生, 研究方向: 肺癌发生发展及治疗耐药相关机制研究。

^{*}通信作者: 徐芹芹, 女, 副主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 肺癌临床研究。

SMAD4 在肺癌、胰腺癌、胃癌、结直肠癌等肿瘤中的作用被广泛关注,但其突变在 NSCLC 中的作用机制仍研究较少。临床研究发现,LUAD 中存在敏感基因突变的患者发生 SMAD4 突变后靶向治疗效果较差,提示 SMAD4 突变可能影响 LUAD 的治疗效果。本文主要就近年来 SMAD4 突变在 LUAD 中的研究进展作一综述。

1 TGF- β /SMAD4 信号通路^[8]

SMAD4 作为 TGF- β 信号通路的核心介导分子,在肿瘤的发生发展中起着关键作用。人 SMAD4 基因位于染色体 18q21.1,由 12 个外显子和 10 个内含子组成,跨越 SMAD4 的全长(1 659 bp)转录本^[9]。SMAD4 蛋白的一级结构由三个主要部分组成,包括 N 端的 MH1 结构域、C 端的 MH2 结构域和二者间的连接区^[10]。尽管 TGF- β /SMAD4 途径相对简单,但其可以被许多经典途径广泛调节,从而形成复杂的网络。

TGF- β 家族成员包括 TGF- β 1、激活素、骨形态发生蛋白、抗缪勒氏管激素、Nodal 以及一些生长因子。TGF- β 蛋白在肿瘤的发生中具有双重作用:在肿瘤形成的早期阶段,TGF- β 通过诱导细胞周期停滞和细胞凋亡发挥抑制作用;随着肿瘤的发展,TGF- β 可增强肿瘤的免疫抑制作用,促进肿瘤血管生成和侵袭、转移^[11-12]。

经典的 TGF- β /SMAD4 信号通路控制从细胞膜到细胞核的信号转导并参与广泛的细胞过程,包括增殖、分化、凋亡、迁移以及肿瘤的发生和发展^[12]。SMAD4 主要作用于 G₁/S 检查点,使细胞停留在 G₁ 期,从而导致细胞周期停滞^[13]。有研究表明,TGF- β /SMAD4 信号通路的另一个重要功能是调节 microRNA^[12]。TGF- β /SMAD4 信号通路可在人肝癌细胞 HuH-7 中诱导 microRNA,经 TGF- β 处理后,miR-23a、miR-27a、miR-24 的转录水平迅速上调,而随着 SMAD4 的缺失,其转录水平也相应降低^[14]。此外,SMAD4 也受到 microRNA 的调控。在结肠癌细胞和肿瘤标本中,上调 miR-19b-3p 可直接靶向 SMAD4,促进结肠癌细胞增殖和以奥沙利铂为基础的化疗耐药^[15]。

2 SMAD4 在 LUAD 中的表达

在过去的十年里,晚期 LUAD 患者的治疗已经从基于组织病理分型的传统化疗、放疗,发展到基

于分子病理分型、个体化的分子靶向治疗模式。靶向治疗相较于传统放化疗模式可显著延长患者的生存时间,改善患者的生存质量。对于 EGFR、ALK、Ros1、C-met、Ret、PD-1/PD-L1 等驱动基因阳性的晚期 LUAD 患者,靶向治疗已作为 I 级推荐应用于临床。尽管靶向治疗在 LUAD 的筛查和治疗方面取得了长足进步,但耐药问题仍不容忽视,新的突变靶点亟待研究。

SMAD4 作为 Co-SMAD 的成员之一,被认为是一种抑癌基因,其大多数突变发生在 MH1 和 MH2 结构域,其中 MH2 结构域比 MH1 结构域或连接区突变更为频繁^[16]。据报道,MH2 区是 SMAD4 的突变热点区域,在青少年息肉病中,40%~60% 的患者被诊断为 SMAD4 胚系突变,其中约 85% 的突变发生在 MH2 区,只有约 15% 的突变发生在 MH1 区和连接区^[17-18]。SMAD4 的体细胞突变分析表明,高达 78.8% 的错义突变位于 MH2 结构域。MH1 区和 MH2 区的大量错义突变改变了蛋白质的稳定性,导致 SMAD4 失活,进而促进肿瘤生长和远处转移^[19]。此外,约 50% 的胰腺癌有 SMAD4 突变,15% 的结直肠癌有 SMAD4 纯合子或半合子突变,SMAD4 突变可使 EGF- β 信号在胃癌中失活^[20-21]。在小鼠中,SMAD4 可抑制前胃鳞状细胞癌,其突变可促进肿瘤细胞生长和癌变^[22]。Bian 等^[23] 研究显示,LUAD 患者中 SMAD4 的缺失率为 62.5%。

突变、拷贝丢失和转录下调共同作用可导致 SMAD4 表达下调,并在包括 NSCLC 在内的多种恶性肿瘤中被证实^[24-26]。Zeng 等^[27] 检测了 SMAD4 沉默和 SMAD4 过表达 A549 细胞系的细胞凋亡和细胞周期时相分布,发现敲除 SMAD4 基因可导致 G₀/G₁ 期细胞减少,S 期细胞增加;相反,SMAD4 过表达可导致 G₀/G₁ 期细胞积聚,S 期细胞减少,提示 SMAD4 可通过调控细胞周期抑制 NSCLC 细胞增殖。SMAD4 突变和缺失与淋巴转移、异常血管生成和体内外侵袭性等细胞行为有关^[28]。一项观察性队列研究结果显示,NSCLC 患者血清 SMAD4 水平明显低于非肿瘤患者,腺癌明显低于鳞癌,女性低于男性,与淋巴转移程度及临床分期呈负相关,但与患者年龄和吸烟状况无关。同时,该研究还发现,血清 SMAD4 水平对鉴别 NSCLC 患者与健康人群的敏感性及特异性较高^[29]。上述研究提示,SMAD4 可能成为 LUAD 临床诊断和治疗的潜在靶点,并可作为其恶性程度的评估指标之一。

3 SMAD4 突变与 LUAD 转移机制(图 1)

3.1 SMAD4 突变诱导上皮-间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 促进 LUAD 细胞转移

3.1.1 Smad 复合物在细胞核诱导 miRNA 表达促进 EMT 转移是肺癌预后差、复发率高的原因^[30], 而 EMT 被认为是肿瘤早期转移的重要过程, 是上皮细胞失去细胞连接和极性, 转化为具有迁移和侵袭能力的间充质细胞的过程。在此过程中, 上皮源性肿瘤细胞失去其上皮特性, 从而获得具有迁移、侵袭

和干细胞特性的间质特性^[31]。涉及 EMT 的主要通路有 TGF- β /SMAD、Wnt/ β -catenin、PI3K/AKT、Src、Notch、Hedgehog 及 NF- κ B 等。在 TGF- β /SMAD 信号通路中, TGF- β 信号转导是肿瘤转移的主要诱导因素。TGF- β 信号通过四聚体复合物 I 型和 II 型受体 (TbRI 和 TbRII) 激活 SMAD2 和 SMAD3, 并与 SMAD4 结合, SMAD 复合物则转移到细胞核内与转录因子共同介导靶基因的抑制或激活。同时, SMAD 复合物也可以在细胞核内诱导 miRNA 表达, 抑制上皮细胞的标志性蛋白表达, 促进间充质细胞特性的蛋白表达, 从而促进 EMT^[32]。

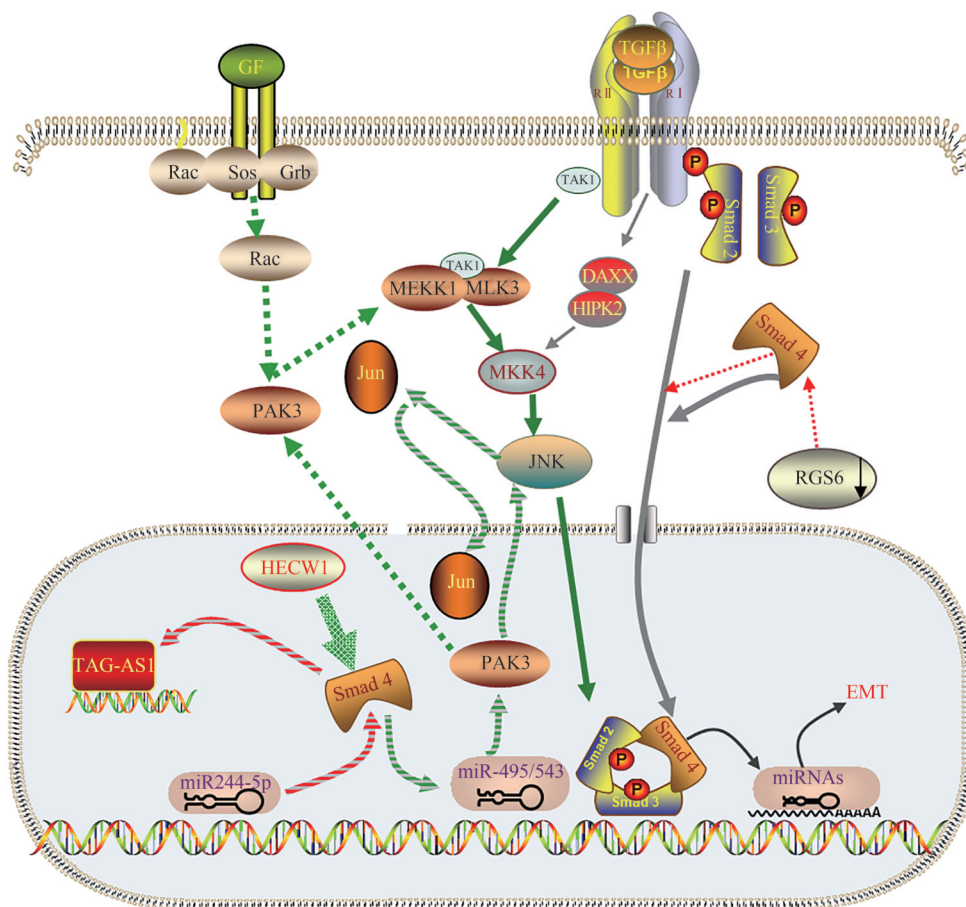


图 1 SMAD4 突变与 LUAD 转移机制图

Fig. 1 Mechanism diagram of SMAD4 mutations and LUAD metastasis

3.1.2 RGS6 下调与 SMAD4 相互作用促进 TGF- β 诱导 EMT RGS6 属于 RGS 蛋白超家族, 作为 G α 亚基的 GTP 酶激活蛋白, 通过负向调节异源三聚体 G 蛋白信号诱导肿瘤细胞周期停滞和凋亡。在 TGF- β 缺失的情况下, RGS6 与 SMAD4 共免疫沉淀, 但与 SMAD2 或 SMAD3 均未共免疫沉淀。RGS6 和 SMAD4 之间的相互作用阻止了 SMAD4 和磷酸化

SMAD2/3 之间的复合物形成, 而 SMAD4 和磷酸化 SMAD2/3 之间的复合物形成被认为有助于活化的 SMAD2/3 转位到细胞核中, 从而触发其靶基因表达。因此, 通过 RGS6 阻止 SMAD4 和磷酸化 SMAD2/3 之间的复合物形成可能使 R-SMADs 保留在细胞质中, 从而导致 R-SMADs 与共激活剂之间的不良关联, 造成 R-SMADs 介导的基因表达效率

低下。在人肺癌组织中,RGS6 mRNA 和蛋白水平均低于正常肺组织,RGS6 低表达在转移性肺癌组织中更为突出,且与肺癌患者的预后不良相关^[33]。

3.2 TRG-AS1 通过 miR-224-5p/SMAD4 轴促进 LUAD 细胞转移 长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 是长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA, 缺乏开放的阅读框架。lncRNA 异常表达可能是肿瘤发生的主要因素之一^[34]。lncRNA T 细胞受体 γ 位点反义 RNA 1 (T cell receptor gamma locus antisense RNA 1, TRG-AS1) 首次在胶质母细胞瘤组织和细胞中被检测到, 并成为胶质母细胞瘤的新靶点^[35]。此外, TRG-AS1 在舌癌、肝细胞癌中的表达及其可促进肿瘤进展亦得到研究证实^[36-37]。Zhang 等^[38] 研究显示, TRG-AS1 在 LUAD 样本中表达上调, 可促进 LUAD 细胞增殖和侵袭; 随着 TRG-AS1 基因表达下调, LUAD 细胞的增殖、侵袭和迁移能力均显著降低。miR-224-5p 是肝细胞癌^[39]、结直肠癌^[40]、乳腺癌^[41] 和肺癌^[42] 中的重要调节因子。也是 TRG-AS1 的抑制性靶标。上调 TRG-AS1 可促进肿瘤细胞增殖和侵袭, 而过表达 miR-224-5p 可减弱 TRG-AS1 的作用, 进而抑制 LUAD 细胞增殖、迁移和侵袭^[43]。既往研究证实, SMAD4 是 miR-224-5p 的下游靶标^[44]。在 LUAD 中, SMAD4 表达下调可使 miR-224-5p/SMAD4 轴对 TRG-AS1 的抑制作用减弱, 进而促进 LUAD 细胞增殖、迁移和侵袭。

3.3 SMAD4 缺失调节 PAK3-JNK-JUN 通路促进 LUAD 细胞转移 TCGA 数据显示, 13% 的肺鳞癌和 47% 的 LUAD 中存在 SMAD4 杂合性缺失^[45-46]。Tan 等^[47] 研究证实, 作为 SMAD4 下游效应因子的 PAK3 介导了 LUAD 细胞的转移。该研究还发现, SMAD4 缺失能显著上调原癌基因 PAK3 的 mRNA 和蛋白表达, 进一步激活 PAK3 下游 JNK-JUN 通路, 从而促进肺癌细胞的转移。同时该研究发现, SMAD4 无法直接负向调控 PAK3, 而是通过对 miR-495 和 miR-543 进行转录正调控实现, SMAD4 缺失通过抑制 miR-495/miR-543 的产生来促进 PAK3-JNK-JUN 通路的表达, 进而促进肿瘤细胞转移。

3.4 HECW1 通过介导 SMAD4 泛素化促进 LUAD 细胞转移 HECW1 是目前所知唯一可以与泛素形成硫酯键中间体的泛素连接酶, 可直接催化靶蛋白的泛素化。研究表明, HECW1 在 LUAD 细胞系和组织中的表达均显著增加, 上调其表达可显著促进 LUAD 细胞增殖, 而 HECW1 上调或下调仅影响

SMAD4 蛋白表达水平。HECW1 可通过诱导 SMAD4 泛素化和降解促进 LUAD 细胞增殖、迁移和侵袭性^[48]。

4 SMAD4 突变相关肺癌的预后

既往有关转移性结直肠癌患者使用西妥昔单抗治疗的研究发现, SMAD4 突变与西妥昔单抗治疗预后不良相关^[49-51]。有报道称, SMAD4 在胰腺癌中不表达, 但其缺失可以促进胰腺癌的进展和肿瘤转移^[52]。还有研究证实, 在 SMAD4 突变的胆管癌中, 靶向药物培米替尼存在明显耐药^[53]。一项荟萃分析结果显示, 在接受化疗药物治疗的肿瘤患者中, SMAD4 表达缺失可导致患者耐药性增加^[54]。有研究显示, 肺癌患者 SMAD4 表达上调与较好的总生存期 (overall survival, OS) 有关, 尤其对于 LUAD 和早期 NSCLC^[23], SMAD4 在低分化 NSCLC 患者中的表达水平低于中、高分化患者^[29]。研究发现, 与单一的 EGFR 突变相比, 合并 SMAD4 基因共突变患者的 OS 和无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 均较差^[29]。同时, 合并 SMAD4 突变使 NSCLC 患者对含 DNA 拓扑异构酶抑制剂的治疗方案更加敏感, 尽管这种影响是否可以与其他 DNA 损伤剂的影响分开尚待确定^[55]。SMAD4 基因突变或表达下调预示着 LUAD 患者的生存不良和化疗耐药^[6]。

5 结论

目前, 针对 SMAD4 突变在 LUAD 患者中的表达、转移、耐药及预后等机制的研究仍相对匮乏, 缺少高水平的研究证据及临床试验。随着基因检测水平逐步提升, 以及 SMAD4 突变在肿瘤中的深入研究, 临床治疗中针对该靶点药物的研发亟待解决, 因此, 进一步深入探究 LUAD 中 SMAD4 突变的异常调节机制及临床相关性研究, 将有助于指导 LUAD 的临床诊断及靶向治疗。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] WANG Y Q, LI H Z, GONG W W, et al. Cancer incidence and mortality in Zhejiang Province, Southeast China, 2016: a population-based study [J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(16): 1959-1966. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001666.
- [3] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020 [J]. CA A Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7-30. DOI:

- 10.3322/caac.21590.
- [4] RUIZ-CORDERO R, DEVINE W P. Targeted therapy and checkpoint immunotherapy in lung cancer [J]. *Surg Pathol Clin*, 2020, 13(1): 17–33. DOI: 10.1016/j.path.2019.11.002.
- [5] ETTINGER D S, WOOD D E, AISNER D L, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: non-small cell lung cancer (version 2.2021) [J]. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021, 19(3): 254–266. DOI: 10.6004/jncn.2021.0013.
- [6] ZENG Z G, YANG Y T, QING C, et al. Distinct expression and prognostic value of members of SMAD family in non-small cell lung cancer [J]. *Medicine*, 2020, 99(10): e19451. DOI: 10.1097/md.00000000000019451.
- [7] BOONE B A, SABBAGHIAN S, ZENATI M, et al. Loss of SMAD4 staining in pre-operative cell blocks is associated with distant metastases following pancreaticoduodenectomy with venous resection for pancreatic cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2014, 110(2): 171–175. DOI: 10.1002/jso.23606.
- [8] SHI Y G, MASSAGUÉ J. Mechanisms of TGF- β signaling from cell membrane to the nucleus [J]. *Cell*, 2003, 113(6): 685–700. DOI: 10.1016/s0092-8674(03)00432-x.
- [9] HAHN S A, SCHUTTE M, SHAMSUL HOQUE A T M, et al. *DPC4*, a candidate tumor suppressor gene at human chromosome 18q21.1 [J]. *Science*, 1996, 271(5247): 350–353. DOI: 10.1126/science.271.5247.350.
- [10] MAMOT C, MILD G, REUTER J, et al. Infrequent mutation of the tumour-suppressor gene SMAD4 in early-stage colorectal cancer [J]. *Br J Cancer*, 2003, 88(3): 420–423. DOI: 10.1038/sj.bjc.6600733.
- [11] CONNOLLY E C, FREIMUTH J, AKHURST R J. Complexities of TGF- β targeted cancer therapy [J]. *Int J Biol Sci*, 2012, 8(7): 964–978. DOI: 10.7150/ijbs.4564.
- [12] ZHAO M, MISHRA L, DENG C X. The role of TGF- β /SMAD4 signaling in cancer [J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(2): 111–123. DOI: 10.7150/ijbs.23230.
- [13] MASSAGUÉ J, BLAIN S W, LO R S. TGF β signaling in growth control, cancer, and heritable disorders [J]. *Cell*, 2000, 103(2): 295–309. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)00121-5.
- [14] HUANG S L, HE X H, DING J, et al. Upregulation of miR-23a approximately 27a approximately 24 decreases transforming growth factor- β -induced tumor-suppressive activities in human hepatocellular carcinoma cells [J]. *Int J Cancer*, 2008, 123(4): 972–978. DOI: 10.1002/ijc.23580.
- [15] JIANG T, YE L, HAN Z B, et al. miR-19b-3p promotes colon cancer proliferation and oxaliplatin-based chemoresistance by targeting SMAD4: validation by bioinformatics and experimental analyses [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2017, 36(1): 131. DOI: 10.1186/s13046-017-0602-5.
- [16] IACOBUZIO-DONAHUE C A, SONG J, PARMIGIANI G, et al. Missense mutations of MADH4: characterization of the mutational hot spot and functional consequences in human tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(5): 1597–1604. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-1121-3.
- [17] GALLIONE C, AYLSWORTH A S, BEIS J, et al. Overlapping spectra of SMAD4 mutations in juvenile polyposis (JP) and JP-HHT syndrome [J]. *Am J Med Genet*, 2010, 152A(2): 333–339. DOI: 10.1002/ajmg.a.33206.
- [18] CALVA-CERQUEIRA D, CHINNATHAMBI S, PECHMAN B, et al. The rate of germline mutations and large deletions of SMAD4 and BMPR1A in juvenile polyposis [J]. *Clin Genet*, 2009, 75(1): 79–85. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2008.01091.x.
- [19] FLEMING N I, JORISSEN R N, MOURADOV D, et al. SMAD2, SMAD3 and SMAD4 mutations in colorectal cancer [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(2): 725–735. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2706.
- [20] DE BOSSCHER K, HILL C S, NICOLÁS F J. Molecular and functional consequences of SMAD4 C-terminal missense mutations in colorectal tumour cells [J]. *Biochem J*, 2004, 379(Pt 1): 209–216. DOI: 10.1042/BJ20031886.
- [21] WOODFORD-RICHENS K L, ROWAN A J, GORMAN P, et al. SMAD4 mutations in colorectal cancer probably occur before chromosomal instability, but after divergence of the microsatellite instability pathway [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(17): 9719–9723. DOI: 10.1073/pnas.171321498.
- [22] ROCHA B R, COLLI S D, BARCELOS L M, et al. Age-dependent expression of PTEN and SMAD4 genes in the urogenital system of Wistar rats [J]. *Acta Cir Bras*, 2014, 29(Suppl 1): 34–38. DOI: 10.1590/s0102-86502014001300007.
- [23] BIAN C N, LI Z Y, XU Y T, et al. Clinical outcome and expression of mutant P53, P16, and SMAD4 in lung adenocarcinoma: a prospective study [J]. *World J Surg Oncol*, 2015, 13: 128. DOI: 10.1186/s12957-015-0502-0.
- [24] KE Z F, ZHANG X W, MA L L, et al. Deleted in pancreatic carcinoma locus 4/SMAD4 participates in the regulation of apoptosis by affecting the Bcl-2/Bax balance in non-small cell lung cancer [J]. *Hum Pathol*, 2008, 39(10): 1438–1445. DOI: 10.1016/j.humpath.2008.03.006.
- [25] HAEGER S M, THOMPSON J J, KALRA S, et al. SMAD4 loss promotes lung cancer formation but increases sensitivity to DNA topoisomerase inhibitors [J]. *Oncogene*, 2016, 35(5): 577–586. DOI: 10.1038/onc.2015.112.
- [26] LIU J, CHO S N, AKKANTI B, et al. ErbB2 pathway activation upon SMAD4 loss promotes lung tumor growth and metastasis [J]. *Cell Rep*, 2015, 10(9): 1599–1613. DOI: 10.1016/j.celrep.2015.02.014.
- [27] ZENG Y Y, ZHU J J, SHEN D, et al. microRNA-205 targets SMAD4 in non-small cell lung cancer and promotes lung cancer cell growth *in vitro* and *in vivo* [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(19): 30817–30829. DOI: 10.18632/oncotarget.10339.
- [28] WANG Y, XUE Q Q, ZHENG Q, et al. SMAD4 mutation correlates with poor prognosis in non-small cell lung cancer [J]. *Lab Invest*, 2021, 101(4): 463–476. DOI: 10.1038/s41374-020-00517-x.
- [29] GUO X J, LI M M, WANG X, et al. Correlation between loss of SMAD4 and clinical parameters of non-small cell lung cancer: an observational cohort study [J]. *BMC Pulm Med*, 2021, 21(1): 111. DOI: 10.1186/s12890-021-01480-z.
- [30] JEMAL A, BRAY F, CENTER M M, et al. Global cancer statistics [J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(2): 69–90. DOI: 10.3322/caac.20107.
- [31] THIERY J P, ACLOQUE H, HUANG R Y J, et al. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease [J]. *Cell*, 2009, 139(5): 871–890. DOI: 10.1016/j.cell.2009.11.007.
- [32] THIERY J P, SLEEMAN J P. Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7(2): 131–142. DOI: 10.1038/nrm1835.
- [33] WANG Z, CHEN J, WANG S J, et al. RGS6 suppresses TGF-

- β -induced epithelial-mesenchymal transition in non-small cell lung cancers via a novel mechanism dependent on its interaction with SMAD4 [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(7): 656. DOI: 10.1038/s41419-022-05093-0.
- [34] RICHARDS E J, ZHANG G, LI Z P, et al. Long non-coding RNAs (lncRNA) regulated by transforming growth factor (TGF) β : lncRNA-hit-mediated TGF β -induced epithelial to mesenchymal transition in mammary epithelia [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(11): 6857-6867. DOI: 10.1074/jbc.M114.610915.
- [35] XIE H S, SHI S S, CHEN Q, et al. LncRNA TRG-AS1 promotes glioblastoma cell proliferation by competitively binding with miR-877-5p to regulate SUZ12 expression [J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(8): 152476. DOI: 10.1016/j.prp.2019.52476.
- [36] HE S W, WANG X, ZHANG J J, et al. TRG-AS1 is a potent driver of oncogenicity of tongue squamous cell carcinoma through microRNA-543/Yes-associated protein 1 axis regulation [J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(15): 1969-1982. DOI: 10.1080/15384101.2020.1786622.
- [37] SUN X H, QIAN Y B, WANG X Y, et al. LncRNA TRG-AS1 stimulates hepatocellular carcinoma progression by sponging miR-4500 to modulate BACH1 [J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 367. DOI: 10.1186/s12935-020-01440-3.
- [38] ZHANG M Y, ZHU W G, HAERYFAR M, et al. Long non-coding RNA TRG-AS1 promoted proliferation and invasion of lung cancer cells through the miR-224-5p/SMAD4 axis [J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14: 4415-4426. DOI: 10.2147/OTT.S297336.
- [39] WANG Y, REN J W, GAO Y, et al. microRNA-224 targets SMAD family member 4 to promote cell proliferation and negatively influence patient survival [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e68744. DOI: 10.1371/journal.pone.0068744.
- [40] LIAO W T, LI T T, WANG Z G, et al. microRNA-224 promotes cell proliferation and tumor growth in human colorectal cancer by repressing PHLPP1 and PHLPP2 [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(17): 4662-4672. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0244.
- [41] HUANG L, DAI T, LIN X, et al. microRNA-224 targets RKIP to control cell invasion and expression of metastasis genes in human breast cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 425(2): 127-133. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.07.025.
- [42] CUI R, MENG W, SUN H L, et al. microRNA-224 promotes tumor progression in nonsmall cell lung cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(31): E4288-E4297. DOI: 10.1073/pnas.1502068112.
- [43] MA J J, HUANG K M, MA Y, et al. The TAZ-miR-224-SMAD4 axis promotes tumorigenesis in osteosarcoma [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(1): e2539. DOI: 10.1038/cddis.2016.468.
- [44] WANG Z Z, YANG J, DI J B, et al. Downregulated USP3 mRNA functions as a competitive endogenous RNA of SMAD4 by sponging miR-224 and promotes metastasis in colorectal cancer [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4281. DOI: 10.1038/s41598-017-04368-3.
- [45] IMIELINSKI M, BERGER A, HAMMERMAN P, et al. Mapping the hallmarks of lung adenocarcinoma with massively parallel sequencing [J]. *Cell*, 2012, 150(6): 1107-1120. DOI: 10.1016/j.cell.2012.08.029.
- [46] NETWORK C G A R. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers [J]. *Nature*, 2012, 489(7417): 519-525. DOI: 10.1038/nature11404.
- [47] TAN X H, TONG L, LI L, et al. Loss of SMAD4 promotes aggressive lung cancer metastasis by de-repression of PAK3 via miRNA regulation [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 4853. DOI: 10.1038/s41467-021-24898-9.
- [48] LU C, NING G Y, SI P P, et al. E3 ubiquitin ligase HECW1 promotes the metastasis of non-small cell lung cancer cells through mediating the ubiquitination of SMAD4 [J]. *Biochem Cell Biol*, 2021, 99(5): 675-681. DOI: 10.1139/bcb-2020-0505.
- [49] MEI Z, SHAO Y W, LIN P N, et al. SMAD4 and NF1 mutations as potential biomarkers for poor prognosis to cetuximab-based therapy in Chinese metastatic colorectal cancer patients [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 479. DOI: 10.1186/s12885-018-4298-5.
- [50] LIN Z L, ZHANG L, ZHOU J F, et al. Silencing SMAD4 attenuates sensitivity of colorectal cancer cells to cetuximab by promoting epithelial-mesenchymal transition [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(4): 3735-3745. DOI: 10.3892/mmr.2019.10597.
- [51] MIZUNO T, CLOYD J M, VICENTE D, et al. SMAD4 gene mutation predicts poor prognosis in patients undergoing resection for colorectal liver metastases [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2018, 44(5): 684-692. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.02.247.
- [52] SHIN S H, KIM S C, HONG S M, et al. Genetic alterations of K-ras, p53, c-erbB-2, and DPC4 in pancreatic ductal adenocarcinoma and their correlation with patient survival [J]. *Pancreas*, 2013, 42(2): 216-222. DOI: 10.1097/MPA.0b013e31825b6ab0.
- [53] LIU J L, REN G L, LI K S, et al. The SMAD4-MYO18A-PP1A complex regulates β -catenin phosphorylation and pemigatinib resistance by inhibiting PAK1 in cholangiocarcinoma [J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(4): 818-831. DOI: 10.1038/s41418-021-00897-7.
- [54] XU W, LEE S H, QIU F J, et al. Association of SMAD4 loss with drug resistance in clinical cancer patients: a systematic meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2021, 16(5): e0250634. DOI: 10.1371/journal.pone.0250634.
- [55] ZIEMKE M, PATIL T, NOLAN K, et al. Reduced SMAD4 expression and DNA topoisomerase inhibitor chemosensitivity in non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2017, 109: 28-35. DOI: 10.1016/j.lungcan.2017.04.017.

校稿: 于静 李征

本文引用格式: 田芳, 段彤, 梁亚奇, 等. SMAD4突变影响肺腺癌相关研究进展[J]. 肿瘤药 学, 2023, 13(4): 389-394. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.04.01.

Cite this article as: TIAN Fang, DUAN Tong, LIANG Yaqi, et al. Research progress on the effect of SMAD4 mutation on lung adenocarcinoma [J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2023, 13(4): 389-394. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2023.04.01.