

转化生长因子- β 在结直肠癌发生发展中的双重作用

黄思璐, 李佳琪, 李娟, 李心弋, 徐洋, 罗顺莉

湖南医药学院医学检验学院, 湖南 怀化

收稿日期: 2024年12月24日; 录用日期: 2025年1月16日; 发布日期: 2025年1月30日

摘要

转化生长因子- β (Transforming growth factor-beta, TGF- β)作为一种细胞因子, 隶属于TGF- β 超家族, 它在细胞生长和分化过程中担任着关键的调节角色。近年来许多研究表明TGF- β 在结直肠癌发生和发展过程中的作用具有两面性, 它既有可以促进肿瘤的生长和转移, 也有可以在某些特定情况下通过抑制TGF- β 的活性来增强结直肠癌的治疗效果。本文旨在综述近年来TGF- β 在结直肠癌发生和发展过程中的双重作用及潜在的机制, 以期为结直肠癌的治疗提供参考依据。

关键词

转化生长因子- β , 结直肠癌, 双重作用

The Dual Role of Transforming Growth Factor- β in the Occurrence and Development of Colorectal Cancer

Silu Huang, Jiaqi Li, Juan Li, Xinyi Li, Yang Xu, Shunli Luo

School of Medical Laboratory Science, Hunan University of Medicine, Huaihua Hunan

Received: Dec. 24th, 2024; accepted: Jan. 16th, 2025; published: Jan. 30th, 2025

Abstract

Transforming growth factor-beta (TGF- β), a cytokine belonging to the TGF- β superfamily, plays a key regulatory role in the process of cell growth and differentiation. In recent years, many studies have shown that the role of TGF- β in the occurrence and development of colorectal cancer has two sides, which can promote the growth and metastasis of tumors, and can enhance the therapeutic

文章引用: 黄思璐, 李佳琪, 李娟, 李心弋, 徐洋, 罗顺莉. 转化生长因子- β 在结直肠癌发生发展中的双重作用[J]. 临床医学进展, 2025, 15(1): 1646-1653. DOI: 10.12677/acm.2025.151221

effect of colorectal cancer by inhibiting the activity of TGF- β in some specific cases. This article aims to review the dual role of TGF- β in the occurrence and development of colorectal cancer in recent years and its potential mechanism, in order to provide a reference for the treatment of colorectal cancer.

Keywords

Transforming Growth Factor-Beta, Colorectal Cancer, Dual Role

Copyright © 2025 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

结直肠癌是一种全球范围内常见的消化道恶性肿瘤[1]。在全球范围内，结直肠癌在女性中的发病率位列第二，而在男性当中，它同样被视为最常见的癌症类型之一[2]。据预测，至 2030 年，全球结直肠癌的疾病负担预计将急剧增长，其增幅可能高达原负担的 160%。预期死亡人数将超过 110 万，而新发病例的数目也将超过 220 万，该癌症的死亡率和发病率在世界范围内变化高达 10 倍[3]。经研究发现，结直肠癌的发病风险与年龄密切相关，并且在大多数情况下，结直肠癌的发病风险与年龄呈正相关[4]。研究显示，结直肠癌的发生与不健康的饮食行为、超重、肥胖、缺少锻炼和遗传等因素密切相关[5][6]。在当前的医疗实践中，针对结直肠癌的治疗策略呈现出多元化。除了利用内窥镜和手术进行局部切除外，术前放疗和全身性治疗也被广泛采用。对于局部和转移性疾病，手术成为重要手段，而针对转移灶的局部消融治疗则提供了另一种选择。此外，姑息性化疗、靶向治疗和免疫治疗等方案也为患者带来了希望[7]。虽然手术、放疗和化疗等方式在一定程度上可以延长结直肠癌病人的生存期，但效果仍不够理想。

2. TGF- β 的概述

TGF- β 是属于一组新近发现的调节细胞生长和分化的 TGF- β 超家族。TGF- β 通常被发现为两个富含半胱氨酸的 12-15 kD 多肽亚基，通过一个单硫键连接形成的同二聚体，同时作为无活性前体的一部分。生物活性 C 末端的释放是通过在特征性四碱基切割位点处由弗林蛋白酶介导的蛋白水解加工而发生的。氨基末端前区不是 TGF- β 的生物活性所必需的，但在成熟区域的正确折叠和二聚中发挥作用，是四碱基位点高效蛋白水解过程所必需的。此外，经过处理的 TGF- β 通常作为一种潜在的复合物分泌出来，由分子的成熟区和前区之间的非共价结合组成。从该复合物中释放活性的 TGF- β 可以通过体外的低 pH、解离剂或蛋白酶来实现，但这些因子在激活分泌的 TGF- β 中的体内相关性尚不确定[8]。

TGF- β 包括 TGF- β 1、TGF- β 2 和 TGF- β 3 等三种主要的成员，它们在结构上相似但在生物学功能上可能有所不同。TGF- β 家族成员参与细胞的生长增殖、分化、凋亡、侵袭、上皮-间充质转化和迁移等过程[9]。

但与大量的 TGF- β 配体相比，较少的受体和下游的细胞内效应物介导细胞内信号的转导。TGF- β 可以结合 I 型丝氨酸/丝氨酸激酶受体(TGF β RI)和 II 型丝氨酸/丝氨酸激酶受体(TGF β RII)，从而形成复合物，进而传递信号。这些受体在配体结合前后形成异质体复合体，其中包括 7 种不同的 I 型受体(也被称为激活素受体样激酶, ALKs)，以及 5 种不同的 II 型受体。共受体内啡肽和倍脂脂糖(称为 III 型受体或 TGF β RIII)

与 TGF- β 家族配体相互作用, 但不直接参与信号传递, 这些共受体可以调节配体对 I 型和 II 型受体的通路。TGF- β 可以激活 SMADs 通路[10], 除此之外, TGF- β 还能够利用非 Smad 独立通路, 如 Erk1/2、JNK 和 p38 MAP 激酶途径、PI3-kinase、以及 Src 和 Rho GTP 酶[11]。

3. TGF- β 与结直肠癌

近年来, 许多研究表明, TGF- β 在结直肠癌发生和发展过程中的作用具有两面性, 它既有可以促进肿瘤的生长和转移, 也有可以在某些特定情况下通过抑制 TGF- β 的活性来增强结直肠癌的治疗效果。肿瘤细胞对 TGF- β 产生抗性的机制是多种多样的, 肿瘤细胞通过 TGF- β 对肠道免疫细胞的抑制作用和诱导免疫耐受来发挥对肿瘤表面抗原保护作用[12], 同时也可以通过上皮细胞转化, 肿瘤-基质相互作用, 促进肿瘤进展[13], 并且对于特定的癌症类型是独特的[14]。TGF- β 信号通路的关键功能之一是维持上皮、内皮和造血细胞的稳态。特别是在癌症进展过程中, 当肿瘤抑制因子的丢失和致癌基因的突变破坏了肿瘤细胞的细胞内信号网络时, TGF- β 的稳态作用被操纵并沿着几种替代途径转移。关于 TGF- β 信号通路在癌症中具有双重作用, 目前已得到大家的一致认可[15]。TGF- β 对癌症有积极或消极的影响, 取决于细胞类型和发生突变、扩增或缺失的环境。在 TGF- β 通路中已经发现的基因改变包括 TGF- β 配体和受体突变、缺失或扩增[16]。

3.1. TGF- β 促进结直肠癌的发生与发展

在正常情况下, TGF- β 可以抑制肿瘤细胞的增殖, 从而抑制肿瘤的发生与发展; 而在肿瘤末期, TGF- β 的过度激活可导致肿瘤细胞的增殖活动加剧、迁移能力增强、侵袭性变得更为显著, 同时肿瘤细胞凋亡的过程受到显著抑制等[9]。

TGF- β 由 TGF- β 1、TGF- β 2 和 TGF- β 3 三种亚型组成, 其中 TGF- β 1, 作为 TGF- β 信号通路的关键组分, 无疑是众多亚型中研究最为深入和透彻的一种。TGF- β 在诸如前列腺癌、乳腺癌等多种肿瘤疾病的进程中发挥着举足轻重的作用, 其异常表达往往与肿瘤的恶性转化、侵袭转移等生物学特性紧密相关, 从而成为肿瘤研究和治疗领域的重要靶点之一[17]。通过进一步研究发现, 结直肠癌病人的 TGF- β 表达异常。一些数据表明, 在早期肿瘤阶段, 该通路起到了一定的抑制作用。但是当肿瘤进展到晚期时, TGF- β 信号可能会促进肿瘤的发生、发展与转移等过程[18]。有研究发现 TGF- β 1 在结直肠癌细胞中的过表达可促进肝转移的形成[19]。但是很少有关于 TGF- β 1 的研究将其功能与 TGF- β 活性联系起来。研究发现 TGF- β 刺激结直肠癌细胞后产生的 TGF- β 1 促进血管生成, 因此具有促转移功能[20]。经研究发现, TGF- β 1 在结直肠肿瘤组织中呈现高表达。进一步分析显示, TGF- β 1 表达水平的高低与肿瘤的分化程度以及浸润深度存在密切联系。这些发现强烈提示, TGF- β 1 可能积极参与了结直肠癌的转移过程, 为疾病的发展和演进提供了关键的动力[21] [22]。

3.2. TGF- β 可以促进结直肠癌中 IL-22 和淋巴细胞的分化

TGF- β 1 在促进 Th17 细胞的分化过程中起到了关键作用, 而 Th17 细胞则被广泛认为是产生 IL-22 的主要细胞来源[23]。在结直肠癌中, TGF- β 的水平显著增高, 并且 IL-17⁺ 和 IL-22⁺ T 细胞也相应增加。TGF- β 信号传导在 CD4⁺T 细胞(即 IL-17⁺T 细胞)中对 IL-22 产生的影响, 并证明了 TGF- β 通过 AhR 诱导和 PI3K 信号传导促进 Th17 细胞中 IL-22 的产生。研究数据表明, TGF- β 通过促进 Th17 细胞中 IL-22 的产生和富集, 进而促进结肠炎相关的结肠癌的发生[24]。

3.3. TGF- β 可以促进结直肠癌上皮间质转化

在结直肠癌的逐步演进中, TGF- β 1 的表达水平在肿瘤细胞的微观环境中呈现出显著的上调趋势。这

一变化不仅加剧了疾病的进展,还通过作用于 $CD8^+$ T 和 $CD4^+$ T 细胞,削弱了机体 T 细胞介导的细胞毒作用,进而诱导机体产生了免疫抑制状态。这一机制的揭示,为我们深入理解结直肠癌的免疫逃避策略提供了新的视角[25],进一步削弱人体的免疫监视功能和免疫杀伤能力,导致身体的抵御机制受到抑制[26];同时, $TGF-\beta 1$ 持续不断地促使细胞从贴壁依赖性的生长模式转变为贴壁非依赖性的生长方式,进而推动上皮细胞发生向间质细胞的转化过程[27]。在 $TGF-\beta$ 的作用下,上皮间质转化促进了肿瘤的发生与发展。在 $TGF-\beta$ 诱导上皮细胞向部分转化状态的过程是可逆的,而部分转化状态到间充质细胞是不可逆的,这与细胞类型密不可分[28]。又有研究证明上皮间质转化早期的肿瘤细胞最有可能转移[29]。与此相关的是,进一步的研究表明 $TGF-\beta$ 动态控制细胞中部分转化和非部分转化状态之间的转换[30],从而介导细胞上皮间质转化,促进了癌症的发展[31]。

3.4. $TGF-\beta$ 可以促进结直肠癌的免疫逃逸

在细胞信号转导的过程中,一旦转导通路中任何一个关键组分发生突变,都可能导致信号传递过程发生显著变化。这种变化会使得机体细胞得以逃避由 $TGF-\beta 1$ 介导的抑癌作用,从而引发一系列细胞功能的异常。同时,这种突变还会进一步促进成纤维细胞因子的释放,对细胞生长和分化产生深远影响[32],导致肿瘤的发生[33]。在结直肠癌发展的初期阶段,由于细胞信号转导通路中关键因子的变异,细胞逐渐开始表现出对 $TGF-\beta 1$ 生物学作用的抵抗。这种抵抗导致原本应由 $TGF-\beta 1$ 所发挥的抑制细胞周期进程的作用逐渐消失,进而促进了结直肠癌细胞的不断生长与扩张。为了应对这种生长需求,细胞还会通过反馈机制增加 $TGF-\beta 1$ 的分泌,进一步提升了 $TGF-\beta 1$ 在细胞内的表达水平。这一过程不仅加速了结直肠癌细胞的增殖速度,还在很大程度上推动了结直肠癌疾病的发展进程[34]。

在这一过程中,上皮细胞逐渐丧失了原有的极性特征,细胞的形态和功能可塑性得到了显著提升。同时,细胞间的黏附能力也逐渐减弱,导致细胞开始从基底膜上逐渐脱落。这些脱落的细胞进一步获得了间质细胞的表型特征,并获得了更强的运动和侵袭能力[35];最终导致癌变细胞成功地躲避了免疫系统的严密监视,它们得以逐渐生长壮大,甚至在某些情况下脱离原发瘤部位,进入血液循环系统四处蔓延。此外,上调的 $TGF-\beta 1$ 水平还会进一步削弱肿瘤细胞表面抗原的表达,从而巧妙地逃避免疫系统的识别和攻击,进一步加剧了肿瘤细胞的生长、复发以及转移的风险。癌症基因组图谱数据库显示, *Smad4* 是结直肠癌中最易突变的基因[36],当 *Smads* 基因发生突变或缺失时,其将无法正常形成 *Smads* 蛋白复合体;或者即便形成,也可能产生不稳定的 *Smads* 蛋白。这种异常情况将导致 $TGF-\beta 1$ 在结直肠癌的前期发展过程中无法发挥其应有的有效抑制作用,进而可能引发结直肠癌细胞的侵袭和逃逸现象。此外,结直肠癌细胞系中 $TGF-\beta 1$ 的基础水平对于其生长具有显著影响,而 $TGF-\beta 1$ 的上调水平与肿瘤的转移密切相关。因此,高水平表达的 $TGF-\beta 1$ /*Smads* 通路在结直肠癌的免疫逃逸过程中扮演着重要的促进作用[18]。

4. $TGF-\beta$ 对结直肠癌的抑制作用

4.1. $TGF-\beta$ 通过抑制 CXCL5 表达进而抑制结直肠癌转移

研究表明, *CXCL5* 在结直肠癌中过表达,促进肿瘤的远处转移和血管生成[37]。*CXCL5* 全称为趋化因子 C-X-C 化学家族配体 5,是 CXC 趋化因子家族的一员, *CXCL5* 能够与 *CXCR2* 结合,参与中性粒细胞运输、肿瘤细胞迁移和入侵等过程[38][39]。研究认为,肿瘤相关间充质干细胞在促进肿瘤发展过程中起着至关重要的作用,主要认为肿瘤相关间充质干细胞可以促进结直肠肿瘤细胞侵袭和转移的能力[40]。然而,也有研究表明,肿瘤相关间充质干细胞也能通过分泌 $TGF-\beta$,进而下调 *CXCL5* 的表达。研究发现, $TGF-\beta$ 能够与 *Smad4* 结合形成一个转录复合体,从而抑制 *CXCL5* 的表达[41]。这种抑制机制可能有助于减少肿瘤细胞的迁移和侵袭,从而在一定程度上抑制结直肠癌的进展。

4.2. TGF- β 在免疫系统中的作用

TGF- β 在抑制免疫反应过程中起着非常重要的作用。研究显示, TGF- β 可以降低 Th1、Th2 细胞[21]和细胞毒性 T 淋巴细胞的分化和功能[42], 从而起着抗肿瘤的作用。TGF- β 通过直接促进调节性 T 细胞的扩增, 并抑制效应 T 细胞和抗原呈递树突状细胞的产生和功能, 从而控制适应性免疫[42]。TGF- β 也可以通过抑制自然杀伤细胞的活性, 并调节巨噬细胞和中性粒细胞的活性, 进而控制先天免疫系统的功能。这种控制作用形成了负免疫调节输入网络(由多种免疫细胞和信号分子构成的复杂调控网络) [43]。

4.3. TGF- β 诱导细胞周期阻滞与凋亡

研究显示, 在正常上皮细胞和造血细胞中, TGF- β 作为一种典型的生长抑制剂, 可以通过上调一系列细胞周期依赖性激酶抑制剂(CDKIs), 包括 p15INK4b、p21CIP1、p27KIP1 和 p57KIP2 等的表达, 来可逆地抑制细胞周期的进程[44]。这些细胞周期抑制剂通过与细胞周期依赖性激酶(CDKs)结合, 阻止其磷酸化作用, 从而抑制细胞从 DNA 合成前期(G1 期)进入 DNA 复制期(S 期), 导致细胞周期停滞[45]。此外, TGF- β 抑制促生存蛋白存活素的表达, 以及结肠癌细胞中 Akt 的活性, 从而导致细胞凋亡[46]。综上所述, TGF- β 在癌前细胞中通过抑制肿瘤细胞生长和凋亡, 从而对肿瘤起着抑制作用[34] [43]。

5. 小结和展望

综上所述, 在探讨结直肠癌的发生与发展时, TGF- β 展现出了双重作用, 它既能作为肿瘤抑制因子, 也能作为致癌因子。一方面, TGF- β 可以通过抑制 CXCL5 表达进而抑制结直肠肿瘤细胞转移; TGF- β 也可以作为一种免疫抑制细胞因子, 从而降低 Th1、Th2 细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞的分化; TGF- β 还可以诱导细胞周期阻滞与凋亡, 从而抑制结直肠癌的发生与发展。另一方面, TGF- β 可以促进结直肠癌肿瘤组织的转移, 也可以促进结直肠癌中白介素-22、淋巴细胞的分化和上皮间质转化, 还可以促进结直肠癌的免疫逃逸, 从而促进结直肠癌的进展。

目前, 已有研究证实抑制 TGF- β 信号通路在结直肠癌的临床前和临床治疗中是有效的。然而, 单独使用 TGF- β 抑制剂在结直肠癌的抗肿瘤治疗中效果不显著。相反, 其他生物制剂或放射肿瘤疫苗联合抗 TGF- β 治疗可减少结直肠癌的转移。研究显示, 化疗药物人参皂苷 Rb2 和丹参酮 II A 分别通过抑制 TGF- β 诱导的 EMT 和血管生成对结直肠癌有治疗作用, 但是效果不够显著。未来的研究方向是否可以考虑将 TGF- β 的抑制剂与其他药物联合使用, 以增强抗结直肠肿瘤的效果, 有待进一步研究。

目前尽管对 TGF- β 与结直肠癌的关系已进行了大量的研究, 也取得了一定的研究成果, 但由于 TGF- β 信号通路在结直肠癌中的复杂性与多样性, 需要考虑患者的耐药性、试验设计、给药方案、某些基因或蛋白质的表达水平等多方面因素, 所以仍然存在着许多局限性和挑战。我们期望在今后的研究中更加深入的探究 TGF- β 在结直肠癌中的具体作用机制, 希望能发现更为有效的治疗方法, 为结直肠癌患者带来更好的生存预后。

基金项目

国家级大学生创新创业训练项目(S202312214009); 湖南省教育厅科研项目(20C1336); 2022 年湖南医药学院科研孵化库建设项目。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., et al. (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

- [2] Wong, E.Y.T., Chua, C., Beh, S.Y., Koh, D., Chong, D. and Tan, I.B. (2015) Addressing the Needs of Colorectal Cancer Survivors: Current Strategies and Future Directions. *Expert Review of Anticancer Therapy*, **15**, 639-648. <https://doi.org/10.1586/14737140.2015.1038248>
- [3] Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., *et al.* (2014) Cancer Incidence and Mortality Worldwide: Sources, Methods and Major Patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, **136**, E359-E386. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>
- [4] Duan, B., Zhao, Y., Bai, J., Wang, J., Duan, X., Luo, X., *et al.* (2022) Colorectal Cancer: An Overview. In: Morgado-Diaz, J.A., Ed., *Gastrointestinal Cancers*, Exon Publications, 1-12. <https://doi.org/10.36255/exon-publications-gastrointestinal-cancers-colorectal-cancer>
- [5] Bai, X., Wei, H., Liu, W., Coker, O.O., Gou, H., Liu, C., *et al.* (2022) Cigarette Smoke Promotes Colorectal Cancer through Modulation of Gut Microbiota and Related Metabolites. *Gut*, **71**, 2439-2450. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-325021>
- [6] Kampman, E., Vrieling, A., van Duijnhoven, F.J. and Winkels, R.M. (2012) Impact of Diet, Body Mass Index, and Physical Activity on Cancer Survival. *Current Nutrition Reports*, **1**, 30-36. <https://doi.org/10.1007/s13668-011-0004-9>
- [7] Dekker, E., Tanis, P.J., Vleugels, J.L.A., Kasi, P.M. and Wallace, M.B. (2019) Colorectal Cancer. *The Lancet*, **394**, 1467-1480. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32319-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32319-0)
- [8] Wrana, J.L. (1998) TGF- β Receptors and Signalling Mechanisms. *Mineral and Electrolyte Metabolism*, **24**, 120-130. <https://doi.org/10.1159/000057359>
- [9] Morikawa, M., Derynck, R. and Miyazono, K. (2016) TGF- β and the TGF- β Family: Context-Dependent Roles in Cell and Tissue Physiology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **8**, a021873. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021873>
- [10] Drabsch, Y. and ten Dijke, P. (2012) TGF- β Signalling and Its Role in Cancer Progression and Metastasis. *Cancer and Metastasis Reviews*, **31**, 553-568. <https://doi.org/10.1007/s10555-012-9375-7>
- [11] Heldin, C. and Moustakas, A. (2016) Signaling Receptors for TGF- β Family Members. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **8**, a022053. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022053>
- [12] Ihara, S., Hirata, Y. and Koike, K. (2017) TGF- β in Inflammatory Bowel Disease: A Key Regulator of Immune Cells, Epithelium, and the Intestinal Microbiota. *Journal of Gastroenterology*, **52**, 777-787. <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1350-1>
- [13] Muñoz, N.M., Upton, M., Rojas, A., Washington, M.K., Lin, L., Chytil, A., *et al.* (2006) Transforming Growth Factor β Receptor Type II Inactivation Induces the Malignant Transformation of Intestinal Neoplasms Initiated by *apc* Mutation. *Cancer Research*, **66**, 9837-9844. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-06-0890>
- [14] Law, B.K. (2012) TGF-Beta Antiproliferative Effects in Tumor Suppression. *Frontiers in Bioscience*, **4**, 749-766. <https://doi.org/10.2741/s297>
- [15] Connolly, E.C., Freimuth, J. and Akhurst, R.J. (2012) Complexities of TGF- β Targeted Cancer Therapy. *International Journal of Biological Sciences*, **8**, 964-978. <https://doi.org/10.7150/ijbs.4564>
- [16] Brier, B. and Moses, H. (2006) TGF- β and Cancer. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **17**, 29-40. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2005.09.006>
- [17] Lee, Y., Park, J. and Oh, S. (2020) TOPK Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition and Invasion of Breast Cancer Cells through Upregulation of TBX3 in TGF- β 1/Smad Signaling. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **522**, 270-277. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.11.104>
- [18] Itatani, Y., Kawada, K. and Sakai, Y. (2019) Transforming Growth Factor- β Signaling Pathway in Colorectal Cancer and Its Tumor Microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 5822. <https://doi.org/10.3390/ijms20235822>
- [19] Ma, C., Rong, Y., Radloff, D.R., Datto, M.B., Centeno, B., Bao, S., *et al.* (2008) Extracellular Matrix Protein β ig-H3/TGFBI Promotes Metastasis of Colon Cancer by Enhancing Cell Extravasation. *Genes & Development*, **22**, 308-321. <https://doi.org/10.1101/gad.1632008>
- [20] Chiavarina, B., Costanza, B., Ronca, R., Blomme, A., Rezzola, S., Chiodelli, P., *et al.* (2021) Metastatic Colorectal Cancer Cells Maintain the TGF β Program and Use TGFBI to Fuel Angiogenesis. *Theranostics*, **11**, 1626-1640. <https://doi.org/10.7150/thno.51507>
- [21] David, C.J. and Massagué, J. (2018) Contextual Determinants of TGF β Action in Development, Immunity and Cancer. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **19**, 419-435. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0007-0>
- [22] Hao, Y., Baker, D. and ten Dijke, P. (2019) TGF- β -Mediated Epithelial-Mesenchymal Transition and Cancer Metastasis. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article No. 2767. <https://doi.org/10.3390/ijms20112767>
- [23] Zheng, Y., Danilenko, D.M., Valdez, P., Kasman, I., Eastham-Anderson, J., Wu, J., *et al.* (2006) Interleukin-22, a TH17

- Cytokine, Mediates IL-23-Induced Dermal Inflammation and Acanthosis. *Nature*, **445**, 648-651. <https://doi.org/10.1038/nature05505>
- [24] Perez, L.G., Kempinski, J., McGee, H.M., Pelzcar, P., Agalio, T., Giannou, A., *et al.* (2020) TGF- β Signaling in Th17 Cells Promotes IL-22 Production and Colitis-Associated Colon Cancer. *Nature Communications*, **11**, Article No. 2608. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16363-w>
- [25] Chan, M.K., Chan, E.L., Ji, Z.Z., Chan, A.S., Li, C., Leung, K., *et al.* (2023) Transforming Growth Factor- β Signaling: From Tumor Microenvironment to Anticancer Therapy. *Exploration of Targeted Anti-tumor Therapy*, **4**, 316-343. <https://doi.org/10.37349/etat.2023.00137>
- [26] Pickup, M., Novitskiy, S. and Moses, H.L. (2013) The Roles of TGF β in the Tumour Microenvironment. *Nature Reviews Cancer*, **13**, 788-799. <https://doi.org/10.1038/nrc3603>
- [27] Pastushenko, I., Mauri, F., Song, Y., de Cock, F., Meeusen, B., Swedlund, B., *et al.* (2020) Fat1 Deletion Promotes Hybrid EMT State, Tumour Stemness and Metastasis. *Nature*, **589**, 448-455. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-03046-1>
- [28] Lamouille, S., Xu, J. and Derynck, R. (2014) Molecular Mechanisms of Epithelial-Mesenchymal Transition. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **15**, 178-196. <https://doi.org/10.1038/nrm3758>
- [29] Pastushenko, I., Brisebarre, A., Sifrim, A., Fioramonti, M., Revenco, T., Boumahdi, S., *et al.* (2018) Identification of the Tumour Transition States Occurring during EMT. *Nature*, **556**, 463-468. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0040-3>
- [30] Puram, S.V., Parikh, A.S. and Tirosh, I. (2018) Single Cell RNA-Seq Highlights a Role for a Partial EMT in Head and Neck Cancer. *Molecular & Cellular Oncology*, **5**, e1448244. <https://doi.org/10.1080/23723556.2018.1448244>
- [31] Miyashita, N. and Saito, A. (2021) Organ Specificity and Heterogeneity of Cancer-Associated Fibroblasts in Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 10973. <https://doi.org/10.3390/ijms222010973>
- [32] Desmoulière, A., Geinoz, A., Gabbiani, F. and Gabbiani, G. (1993) Transforming Growth Factor-Beta 1 Induces Alpha-Smooth Muscle Actin Expression in Granulation Tissue Myofibroblasts and in Quiescent and Growing Cultured Fibroblasts. *The Journal of Cell Biology*, **122**, 103-111. <https://doi.org/10.1083/jcb.122.1.103>
- [33] Sime, P.J., Xing, Z., Graham, F.L., Csaky, K.G. and Gauldie, J. (1997) Adenovector-Mediated Gene Transfer of Active Transforming Growth Factor-Beta 1 Induces Prolonged Severe Fibrosis in Rat Lung. *Journal of Clinical Investigation*, **100**, 768-776. <https://doi.org/10.1172/jci119590>
- [34] Xu, Y. and Pasche, B. (2007) TGF- β Signaling Alterations and Susceptibility to Colorectal Cancer. *Human Molecular Genetics*, **16**, R14-R20. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddl486>
- [35] Heerboth, S., Housman, G., Leary, M., Longacre, M., Byler, S., Lapinska, K., *et al.* (2015) EMT and Tumor Metastasis. *Clinical and Translational Medicine*, **4**, Article No. 6. <https://doi.org/10.1186/s40169-015-0048-3>
- [36] Liu, A., Yu, C., Qiu, C., Wu, Q., Huang, C., Li, X., *et al.* (2023) PRMT5 Methylating SMAD4 Activates TGF- β Signaling and Promotes Colorectal Cancer Metastasis. *Oncogene*, **42**, 1572-1584. <https://doi.org/10.1038/s41388-023-02674-x>
- [37] Zhao, J., Ou, B., Han, D., Wang, P., Zong, Y., Zhu, C., *et al.* (2017) Tumor-Derived CXCL5 Promotes Human Colorectal Cancer Metastasis through Activation of the ERK/Elk-1/Snail and AKT/GSK3 β /Catenin Pathways. *Molecular Cancer*, **16**, Article No. 70. <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0629-4>
- [38] O'Hayre, M., Salanga, C.L., Handel, T.M. and Allen, S.J. (2008) Chemokines and Cancer: Migration, Intracellular Signalling and Inter cellular Communication in the Microenvironment. *Biochemical Journal*, **409**, 635-649. <https://doi.org/10.1042/bj20071493>
- [39] Stillie, R., Farooq, S.M., Gordon, J.R. and Stadnyk, A.W. (2009) The Functional Significance behind Expressing Two IL-8 Receptor Types on PMN. *Journal of Leukocyte Biology*, **86**, 529-543. <https://doi.org/10.1189/jlb.0208125>
- [40] Zhang, X., Hu, F., Li, G., Li, G., Yang, X., Liu, L., *et al.* (2018) Human Colorectal Cancer-Derived Mesenchymal Stem Cells Promote Colorectal Cancer Progression through IL-6/JAK2/STAT3 Signaling. *Cell Death & Disease*, **9**, Article No. 25. <https://doi.org/10.1038/s41419-017-0176-3>
- [41] Xu, Z., Gao, H., Zhang, Y., Feng, W., Miao, Y., Xu, Z., *et al.* (2022) CCL7 and TGF- β Secreted by MSCs Play Opposite Roles in Regulating CRC Metastasis in a Klf5/cxcl5-Dependent Manner. *Molecular Therapy*, **30**, 2327-2341. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2022.03.005>
- [42] Sanjabi, S., Oh, S.A. and Li, M.O. (2017) Regulation of the Immune Response by TGF- β : From Conception to Autoimmunity and Infection. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **9**, a022236. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022236>
- [43] Battle, E. and Massagué, J. (2019) Transforming Growth Factor- β Signaling in Immunity and Cancer. *Immunity*, **50**, 924-940. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.024>
- [44] Schramm, C., Protschka, M., Köhler, H.H., Podlech, J., Reddehase, M.J., Schirmacher, P., *et al.* (2003) Impairment of TGF- β Signaling in T Cells Increases Susceptibility to Experimental Autoimmune Hepatitis in Mice. *American Journal*

-
- of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **284**, G525-G535. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00286.2002>
- [45] Derynck, R., Turley, S.J. and Akhurst, R.J. (2020) TGF β Biology in Cancer Progression and Immunotherapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **18**, 9-34. <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0403-1>
- [46] Seoane, J. and Gomis, R.R. (2017) TGF- β Family Signaling in Tumor Suppression and Cancer Progression. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **9**, a022277. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022277>