

BMP 信号通路与结肠癌

陈跃磊 丁小燕*

(中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所, 分子细胞生物学重点实验室, 中国科学院研究生院, 上海 200031)

摘要 骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)是一大类分泌型生长因子的统称, 参与胚胎发育、细胞分化和器官形成等多个重要的生物学过程。然而, 有关 BMP 信号通路与肿瘤发生的研究较少。本文以结肠癌为例, 结合最新研究进展, 分析结肠细胞中的 BMP 信号, 强调 BMP 信号通路在结肠癌发生、发展和转移中的重要作用。同时, 讨论 BMP 信号通路在维持肠隐窝干细胞增殖-分化平衡过程中的重要作用, 为癌症的发生提供可能的分子机制。

关键词 BMP 信号通路; Smad; 结肠癌

骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)是转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)超家族中的重要成员, 因其能在异位诱导骨和软骨形成而得名^[1-3]。它通过调节一系列下游基因的活性, 控制着诸如中胚层形成、神经系统分化以及牙齿和骨骼发育等许多重要的生物学过程^[4]。之前的很多工作主要侧重于 BMP 信号在早期胚胎发育和细胞分化增殖等过程中的功能研究。然而, 有关 BMP 信号通路与肿瘤发生的研究报道并不多见。近些年来, 在一些肿瘤细胞中陆续发现 BMP 及其受体的高表达^[5-7], 同时针对 BMP 信号分子的各种敲除小鼠和转基因小鼠也为相关研究提供了很好的动物模型^[8-12]。因此, 有关 BMP 信号通路在癌症发生、发展和转移中的功能研究已经日益成为癌症基础研究和临床诊断的新热点。本文以结肠癌为例, 分析结肠细胞中的 BMP 信号通路, 探讨 BMP 信号通路与结肠癌发病的相关性, 强调 BMP 信号通路在结肠癌发生、发展和转移中的重要作用。另外, 还讨论 BMP 信号通路在维持肠隐窝干细胞增殖-分化平衡过程中的重要作用, 为癌症的发生提供可能的分子机制。

1 BMP 信号通路

BMP 是一类分泌型糖蛋白, 通过自分泌或旁分泌发挥作用, 参与胚胎发育、细胞分化和器官形成等多个重要的生物学过程。下面将简单介绍一下 BMP 信号通路的主要成分。

1.1 BMP 配体

BMP 是 TGF- β 超级家族中最大的分泌型生长因子家族, 至少包括 20 多个成员^[13,14]。它们分子结构

相似, 功能高度保守。Bmp 基因转录后翻译形成由 N 端信号肽、前体肽和 C 端成熟肽构成的前体蛋白。在分泌到胞外的过程中, 前体蛋白经糖基化修饰后, 通过蛋白水解酶作用产生成熟的 BMP, 并以同源或异源二聚体的形式发挥信号转导功能。

1.2 细胞外拮抗分子

在细胞外存在多种 BMP 信号的拮抗分子, 如 Noggin、Chordin、Cerberus 和 Follistatin 等。这些分泌性因子通过与 BMP 直接结合, 产生竞争性的拮抗作用, 是 BMP 信号通路中重要的负调节因子。而 BMP 信号本身就能激活 BMP 拮抗分子的表达, 这就形成 BMP 信号通路中重要的负反馈机制。

1.3 膜受体

细胞膜上的 BMP 受体(BMP receptor, BMPR)是一类丝氨酸/苏氨酸激酶受体, 可分为 I 型受体和 II 型受体。这些受体的胞外区段都很短, 胞内部分有丝/苏氨酸激酶活性。其中, ALK3 和 ALK6 是 BMP 的 I 型受体(也被分别称为 BMPR-IA 和 BMPR-IB), 可以磷酸化下游分子 Smad1、Smad5 和 Smad8。而 BMPR II 可以自身磷酸化, 同时还可以磷酸化上游的 BMPR-IA 及 BMPR-IB。与 TGF- β 信号转导不同的是, 单个的 BMP 受体与配体的亲和力很弱, 不能单独介导信号传递。当 I 型受体(BMPR-IA 和 BMPR-IB)和两分子的 II 型受体形成异源四聚体后, 才能与配体产生高度的亲和力^[15]。

收稿日期: 2009-01-09 接受日期: 2009-07-30

国家自然科学基金资助项目(No.30771077, No.30871411)

* 通讯作者。Tel: 021-54921411, Fax: 021-54921439, E-mail:

xyding@sunm.shnc.ac.cn

1.4 胞内 Smad

在 BMP 信号由细胞膜传递至细胞核的过程中, Smad 起到了关键性的作用^[16], 它们是 BMP 信号的胞内传递者, 可分为 3 类, 即 R-Smad、co-Smad 和 I-Smad。I 型受体磷酸化 R-Smad (Smad1/5/8) 后, 活化的 R-Smad 与 Smad4 (co-Smad) 形成异源复合体, 进入细胞核后调节靶基因的转录。Smad6 是特异性针对 BMP 信号的抑制型 Smad, 通过与 BMPRI 结合, 或者结合 Smad1 (与 Smad4 竞争) 生成无活性复合体两种方式负调控 BMP 信号的转导^[17,18]。

BMP 信号的转递过程简单概括为: 胞外配体 BMP 与膜表面的 BMP 受体复合物特异性地相结合。同时, BMP II 型受体磷酸化 I 型受体。活化的 I 型受体通过胞内区段的丝氨酸/苏氨酸激酶活性, 磷酸化 R-Smad C 端的丝氨酸残基, 并进一步将信号传递给细胞内的 Smad。R-Smad (Smad1、Smad5 和 Smad8) 活化后从细胞膜受体上脱离下来, 在细胞质内结合 Smad4 后, 进入细胞核。在细胞核内, Smad 多元复合物在其他 DNA 结合蛋白的参与下作用于特异的靶基因, 调控靶基因的转录^[13,16~19] (图 1)。

2 结肠细胞中的 BMP 信号通路

结肠(colon)是大肠的主要部分, 其解剖结构由内向外依次为黏膜、黏膜下层、肌层和外膜。结肠黏膜和部分黏膜下层向肠腔内凹陷形成半环形的皱襞断面, 称为隐窝(crypt)。结肠隐窝处的细胞类型依次为单层柱状上皮细胞、干细胞、肌成纤维细胞(myofibroblast)和黏膜肌(muscularis mucosae) (图 2)。和小肠不同的是, 结肠黏膜中缺少潘氏细胞(Paneth cell)和绒毛(villus)。结肠干细胞位于隐窝底部, 通过不断分裂增殖所产生的子细胞沿“隐窝-绒毛轴(crypt-villus axis)”方向边移动边分化, 当到达肠腔表面时就分化成为成熟的结肠上皮细胞^[20]。

肠道是人体细胞更新最快的器官, 具有非常精细的细胞增殖与分化的调控机制^[21]。这种更新速率一方面可以迅速修复和更新肠黏膜细胞, 另一方面却大大增加了肠道细胞因增殖失控而导致癌变的可能性。位于结肠隐窝底部的干细胞不断地进行自我更新和分裂增殖, 为肠黏膜细胞的更新和修复提供源源不断的细胞来源。Wnt 信号通路被认为是调控细胞沿隐窝-绒毛轴分化的主要因素, 有关 Wnt 信号通路

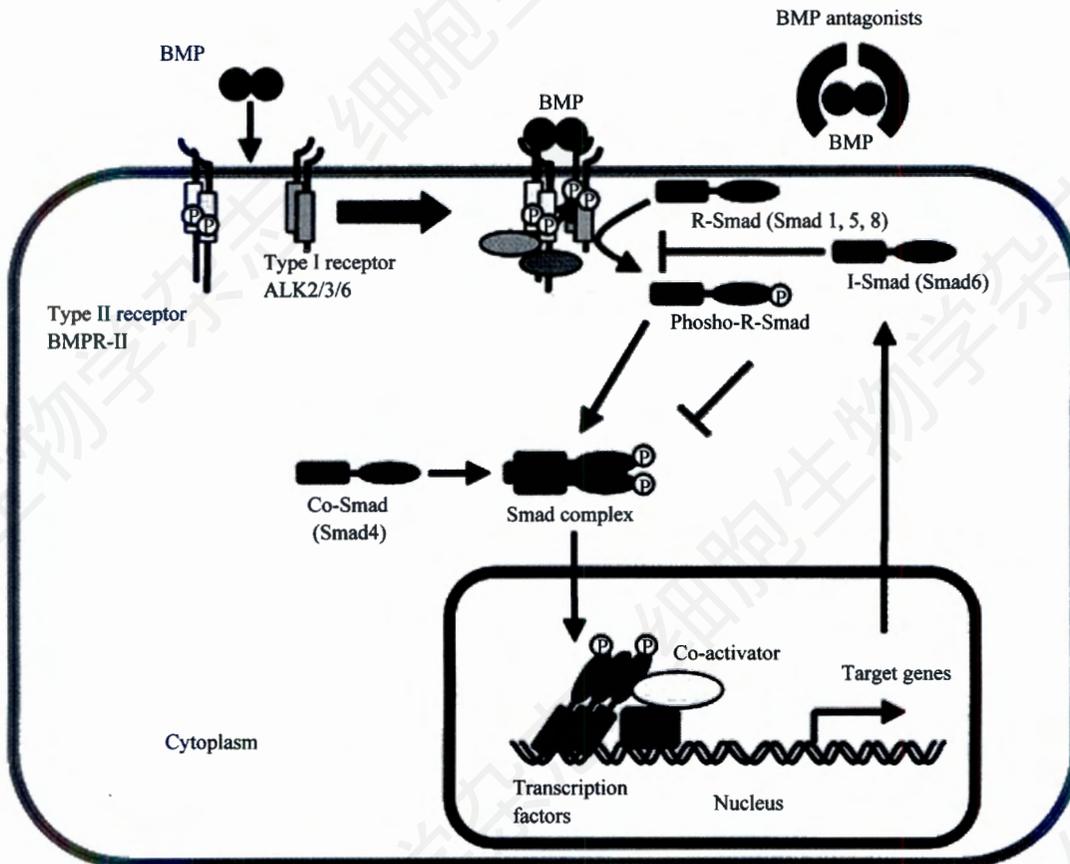


Fig.1 BMP signaling transduction (Modified, from reference [19])

中的任何一个组分发生突变或异常都将会导致结肠癌的发生^[22]。随着研究的深入,研究人员进一步发现,BMP信号通路中的多个关键蛋白也在结肠隐窝的细胞中表达,发挥着重要的生物学功能。例如,位于结肠黏膜层的柱状上皮细胞表达BMP和BMPR,同时通过免疫组化方法可以在这些分化的上皮细胞中检测到 SMAD1、SMAD5 和 SMAD8 的磷酸化形式^[23,24]。这表明在分化成熟的柱状上皮细胞中,BMP信号是被激活的。激活的BMP信号可以通过 PTEN/PI3K/Akt 和 Smad 等途径来抑制 Wnt 信号,促进成熟的结肠上皮细胞走向凋亡,从而维持上皮细胞增殖与分化的动态平衡^[9,21,25]。而隐窝底部的间充质细胞则为肠隐窝干细胞提供了赖以生存的微环境(stem cell nich)。它们通过分泌 Noggin 等 BMP 的胞外拮抗分子来抑制这些细胞附近的 BMP 信号,为干细胞提供低浓度的 BMP 环境,而这样低浓度的 BMP 信号恰恰是肠隐窝干细胞的自我更新和不断增殖所需要的^[24,26](图2)。有关这方面的研究不多,肠隐窝干细胞的定

位和分离也成为制约这方面研究进展的重要因素。

3 BMP 信号通路与结肠癌

结肠癌是一种高发病率的恶性肿瘤,在工业化国家里,它是仅次于肺癌的第二大杀手。据美国国立癌症研究院估计,2008 年全美新增结肠癌约 11 万例,死亡约 5 万人(数据来自 NCI 网站)。近些年来,人们从基因水平、转录水平、蛋白质水平以及细胞信号通路等方面对肿瘤进行了大量的研究,肿瘤的发病机制逐渐被阐明。从分子遗传机制角度看,结肠癌可能是目前研究最为透彻的恶性肿瘤之一。与结肠癌发病紧密相关的信号通路有 JAK-STAT、Wnt、TGF- β /BMP 和 PI3K-AKT 等^[27]。这里着重介绍 BMP 信号通路在结肠癌的发生、发展和转移过程中的重要作用。

按发病机制,结肠癌可以分为遗传性和非遗传性两种。大约 20%~30% 的结肠癌患者具有家族史,可见遗传因素在结肠癌的发生中起着重要的作用。幼

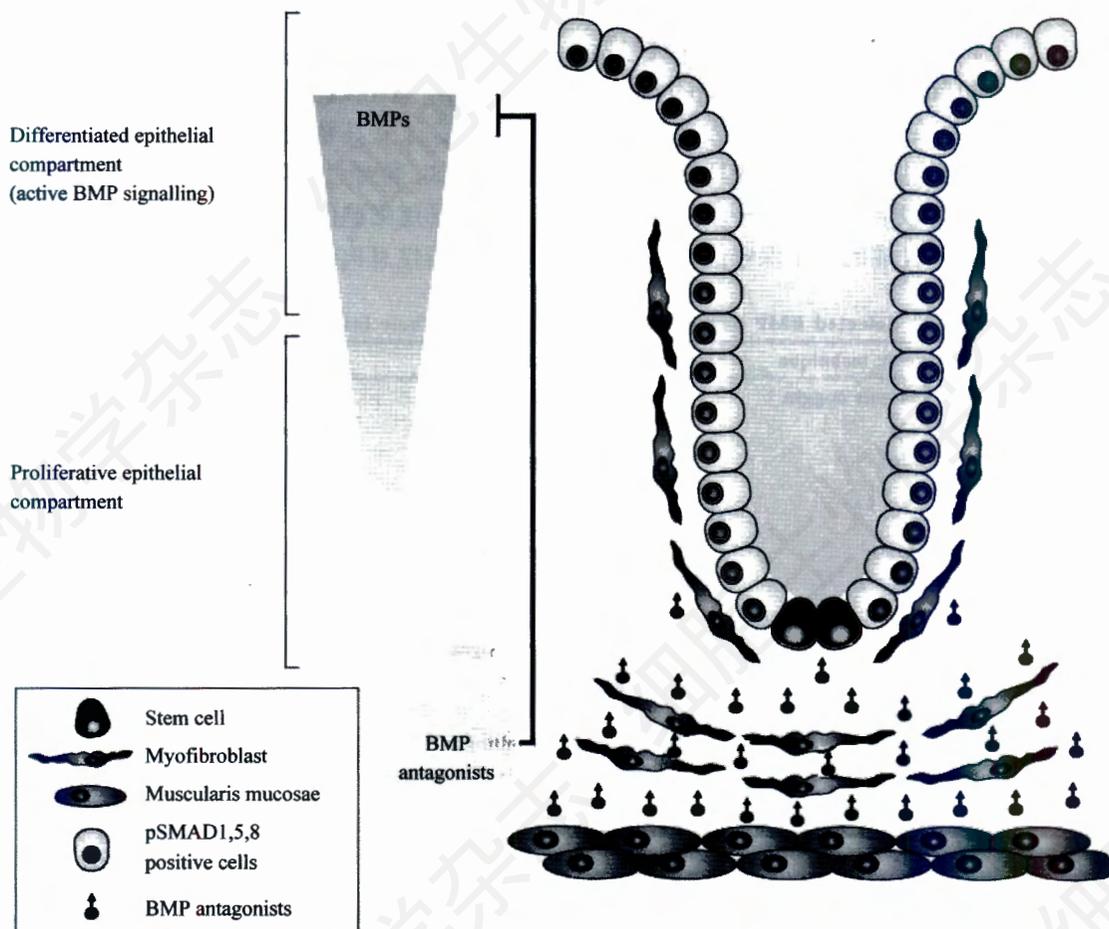


Fig.2 The expression of components of BMP signaling within normal colonic crypts (Modified, from reference [24])

年性息肉病(juvenile polyposis, JP)就是一种少见的结肠癌综合征,属于常染色体显性遗传病,多见于儿童和青少年。该病患者的结肠黏膜表皮细胞恶性增殖,通常形成50~200个息肉,息肉被大量的基质包围,呈现慢性炎症状态,沿着整个肠管线性分布。这些息肉是一种错构瘤(hamartomas),按照错构瘤-腺瘤-癌的肿瘤发生模式,患者存在很高的结肠癌患病风险,其家族成员中得结肠癌的可能性约为9%~50%^[28],患胃癌和胰腺癌也有报道^[29]。最初发现BMP是因为这类蛋白质能诱导异位的软骨和骨的形成,但目前由于其在大多数肿瘤,特别是结肠癌中的异常表达而成为研究的新热点。目前,在大约一半的JP病例中发现SMAD4基因和BMPRII基因发生缺失和错义突变^[30-32],导致BMP信号传递受阻。这就说明BMP信号通路在肠道上皮细胞的增殖平衡中起着关键的调节作用,而BMP信号过低或失活正是JP病发的缘由之一。

不仅JP病人肠道内的BMP信号发生异常,对于其他具有遗传史的结肠癌来说也有类似的情况。其中SMAD4基因突变是结肠癌病例中报道最多、研究最为详尽的一个。例如,有人分析了176例包括家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis, FAP)在内的处于不同病变阶段的结肠癌,发现其中的21例存在SMAD4基因的突变,而且中晚期转移性结肠癌中SMAD4的突变率更高^[33,34]。进一步的研究发现,这些病例中SMAD4 N端的一个保守的精氨酸残

基发生了错义突变(R100T)。这种突变既不影响SMAD4的核定位,也不干扰SMAD4与其他SMAD形成蛋白质复合物,却影响了SMAD4的稳定性。与野生型相比,这个点突变大大加快了SMAD4的泛素化降解^[35]。此外,SMAD4 C端的MH2结构域中也存在着一个突变密集区,其中编码第330~370的氨基酸序列是频繁发生错义突变的区域^[36]。这些研究说明SMAD4失活不仅可以诱发结肠癌的产生,而且还可能促进癌症的发展和转移,这也提示BMP信号可能在遗传性结肠癌的发生和发展两方面起到重要作用。

值得一提的是,小鼠动物模型的建立为准确阐释遗传性结肠癌的发病机制提供了很好的研究手段。通过小鼠转基因和可诱导的基因敲除技术,很多研究人员都发现BMP信号也是小鼠结肠癌发生过程中重要的抑制信号,任何降低BMP信号的基因突变都会提高结肠癌的发生率^[37](表1),这个结论也和人类结肠癌发病的临床研究数据基本一致。通过转基因技术在小鼠肠道细胞内特异性地过表达BMP信号的拮抗分子Noggin,就会导致小鼠肠道细胞过度增殖而产生和人JP病例类似的错构瘤性息肉^[8],而条件性地敲除BMP受体基因Bmpr1a和Bmpr2也得到了类似的表型^[9,12]。不仅改变肠道细胞的BMP信号可以导致结肠癌,改变其他组织的BMP信号也会诱发结肠癌。例如,特异性敲除小鼠T细胞中Smad4基因而不改变肠道细胞的BMP信号,就足以使小鼠结肠产生错构瘤性息肉^[10]。这些研究都表明,BMP信号在

Table 1 Selected BMP pathway transgenic mice and their intestinal phenotype^[37]

Gene	Transgenic technique	Molecular consequence	Phenotype	Reference
<i>Noggin</i>	<i>Villin-Xenopus noggin</i>	Loss of BMP signalling in epithelium and stroma	Hamartomatous polyps in the small intestine only	[8]
<i>Bmpr1a</i>	<i>Mx1 Cre-lox</i>	Loss of BMP signalling in epithelium and stroma, inducible with interferon	15-40 hamartomatous polyps in the small intestine	[9]
<i>Smad4</i>	<i>Lck Cre-lox</i> <i>Cd4 Cre-lox</i>	Loss of TGFβ-BMP signalling in T cells	Hamartomatous polyps and cancer in the small and large intestine	[10]
<i>Smad4</i>	<i>Ttr Cre-lox</i> <i>Mmtv-Ltr Cre-lox</i> <i>Itf-DN Smad4</i>	Loss of TGFβ-BMP signalling in epithelium	No intestinal phenotype	[10]
<i>Bmpr1a</i>	<i>Villin Cre-lox</i>	Loss of BMP signalling in epithelium	No polyps; more crypts. Impaired differentiation of secretory cells	[11]
<i>Bmpr2</i>	<i>Nestin Cre-lox</i>	Loss of BMP signalling in stroma	Epithelial hyperplasia and hamartomatous polyps in the large intestine only	[12]

The abbreviations used are: BMP, bone morphogenetic protein; BMPRII, BMP receptor; *Itf*, intestinal trefoil; *Lck*, lymphocyte protein tyrosine kinase; *Mmtv*, mouse mammary tumour virus; *Mx1*, myxovirus (influenza virus) resistance; TGF-β, transforming growth factor β; *Ttr*, transthyretin; DN, dominant negative.

维持肠道黏膜细胞的动态平衡中都发挥着重要的功能。而这种功能在人和小鼠中都是高度保守的。

除遗传性结肠癌外,另有70%~80%的结肠癌患者没有明确的遗传背景,这一类非遗传性结肠癌被称为散发性结肠癌(sporadic colorectal cancer, SCRC)。这类结肠癌的病因不明,推测与环境因素和饮食习惯更密切。目前并没有直接证据表明异常的BMP信号会导致散发性结肠癌的发生,但很多研究仍在继续探索BMP信号的可能作用。事实上,早在十多年前,人们就发现散发性的结肠癌病例中也经常出现SMAD4基因的缺失,不过当时这被认为是与TGF- β 信号相关,而不是BMP信号^[38]。后来,人们才发现在BMP信号的重要作用,因为在很多散发性结肠癌组织中发现BMP2、BMP3和BMP7的表达被抑制了^[22,39,40]。最近的两项研究也指出,通过检测细胞内SMAD1/5/8的磷酸化水平,发现约70%的结肠癌病例中BMP信号是失活和降低的。特别在腺瘤晚期癌变的过程中,由BMP2和SMAD4基因突变导致的BMP信号失活尤其明显^[41,42]。这些都为散发性结肠癌的临床诊断提供了重要的检测指标。

4 小结

结肠癌的发生、发展和转移是一个多因素相互作用的复杂过程,BMP信号的异常是其中的重要因素。因此,深入研究BMP信号与肠道细胞分化增殖的相关机制,对阐明癌症的发生和治疗都具有十分重要的意义。之前,有人报道利用裸鼠作为动物模型,在结肠癌和胰腺癌细胞中过量表达Smad4能够有效降低血管内皮生长因子的表达,进而减少肿瘤组织周围血管的生成,起到抑制肿瘤生长的效果^[43]。因此,通过Smad4和BMP信号通路中的其他分子来调控肿瘤血管生成也可以作为抑制肿瘤的一种新方法。我们期待,BMP信号通路中的关键因子能够早日作为癌症临床诊断的有效指标,而针对癌症信号通路的药物靶点研究,也将为人类最终攻克癌症开辟了广阔的前景。

参考文献(References)

- [1] Urist MR. Bone formation by autoinduction, *Science*, 1965, 150(3698): 893-899
- [2] Wozney JM, Rosen V, Celeste AJ, et al. Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities, *Science*, 1988, 242(4885): 1528-1534
- [3] Luyten FP, Cunningham NS, Ma S, et al. Purification and partial amino acid sequence of osteogenin, a protein initiating bone differentiation, *J Biol Chem*, 1989, 264(23): 13377-13380
- [4] Chen D, Zhao M, Mundy GR. Bone morphogenetic proteins, *Growth Factors*, 2004, 22(4): 233-241
- [5] Hamdy FC, Autzen P, Robinson MC, et al. Immunolocalization and messenger RNA expression of bone morphogenetic protein-6 in human benign and malignant prostatic tissue, *Cancer Res*, 1997, 57(19): 4427-4431
- [6] Jin Y, Tipoe GL, Liang EC, et al. Overexpression of BMP-2/4, -5 and BMP-1A associated with malignancy of oral epithelium, *Oral Oncol*, 2001, 37(3): 225-233
- [7] Deng H, Makizumi R, Ravikumar TS, et al. Bone morphogenetic protein-4 is overexpressed in colonic adenocarcinomas and promotes migration and invasion of HCT116 cells, *Exp Cell Res*, 2007, 313(5): 1033-1044
- [8] Haramis AP, Begthel H, van den Born M, et al. De novo crypt formation and juvenile polyposis on BMP inhibition in mouse intestine, *Science*, 2004, 303(5664): 1684-1686
- [9] He XC, Zhang J, Tong WG, et al. BMP signaling inhibits intestinal stem cell self-renewal through suppression of Wnt- β -catenin signaling, *Nat Genet*, 2004, 36(10): 1117-1121
- [10] Kim BG, Li C, Qiao W, et al. Smad4 signalling in T cells is required for suppression of gastrointestinal cancer, *Nature*, 2006, 441(7096): 1015-1019
- [11] Auclair BA, Benoit YD, Rivard N, et al. Bone morphogenetic protein signaling is essential for terminal differentiation of the intestinal secretory cell lineage, *Gastroenterology*, 2007, 133(3): 887-896
- [12] Beppu H, Muzerwa ON, Beppu Y, et al. Stromal inactivation of BMPRII leads to colorectal epithelial overgrowth and polyp formation, *Oncogene*, 2008, 27(8): 1063-1070
- [13] Hogan BLM. Bone morphogenetic proteins: multifunctional regulators of vertebrate development, *Genes Dev*, 1996, 10(13): 1580-1584
- [14] Mehler MF, Mabie PC, Zhang D, et al. Bone morphogenetic proteins in the nervous system, *Trends Neurosci*, 1997, 20(7): 309-317
- [15] Schmierer B, Hill CS. TGF β -SMAD signal transduction: molecular specificity and functional flexibility, *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(12): 970-982
- [16] Shi Y, Massagué J. Mechanisms of TGF- β signaling from cell membrane to the nucleus, *Cell*, 2003, 113(6): 685-700
- [17] Massagué J, Chen YG. Controlling TGF- β signaling, *Genes Dev*, 2000, 14(6): 627-644
- [18] Massagué J, Wotton D. Transcriptional control by the TGF- β /Smad signaling system, *EMBO J*, 2000, 19(8): 1745-1754
- [19] Miyazono K, Maeda S, Imamura T. BMP receptor signaling: transcriptional targets, regulation of signals, and signaling cross-talk, *Cytokine Growth Factor Rev*, 2005, 16(3): 251-263
- [20] Sancho E, Batlle E, Clevers H. Signaling pathways in intestinal development and cancer, *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2004, 20: 695-723
- [21] Pinto D, Clevers H. Wnt, stem cells and cancer in the intestine, *Biol Cell*, 2005, 97(3): 185-196
- [22] Radtke F, Clevers H. Self-renewal and cancer of the gut: two sides of a coin, *Science*, 2005, 307(5717): 1904-1909
- [23] Hardwick JC, Van Den Brink GR, Bleuming SA, et al. Bone morphogenetic protein 2 is expressed by, and acts upon, mature epithelial cells in the colon, *Gastroenterology*, 2004, 126(1): 111-121
- [24] Kosinski C, Li VS, Chan AS, et al. Gene expression patterns of

- human colon tops and basal crypts and BMP antagonists as intestinal stem cell niche factors, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(39): 15418-15423
- [25] Katoh M. Networking of WNT, FGF, Notch, BMP, and Hedgehog signaling pathways during carcinogenesis, *Stem Cell Rev*, 2007, 3(1): 30-38
- [26] Li X, Madison BB, Zacharias W, *et al.* Deconvoluting the intestine: molecular evidence for a major role of the mesenchyme in the modulation of signaling cross talk, *Physiol Genomics*, 2007, 29(3): 290-301
- [27] Cheah PY. Recent advances in colorectal cancer genetics and diagnostics, *Crit Rev Oncol Hematol*, 2009, 69(1): 45-55
- [28] Brosens LA, van Hattem A, Hylind LM, *et al.* Risk of colorectal cancer in juvenile polyposis, *Gut*, 2007, 56(7): 965-967
- [29] Friedl W, Uhlhaas S, Schulmann K, *et al.* Juvenile polyposis: massive gastric polyposis is more common in MADH4 mutation carriers than in BMPR1A mutation carriers, *Hum Genet*, 2002, 111(1): 108-111
- [30] Howe JR, Roth S, Ringold JC, *et al.* Mutations in the SMAD4/DPC4 gene in juvenile polyposis, *Science*, 1998, 280(5366): 1086-1088
- [31] Howe JR, Bair JL, Sayed MG *et al.* Germline mutations of the gene encoding bone morphogenetic protein receptor 1A in juvenile polyposis, *Nat Genet*, 2001, 28(2): 184-187.
- [32] Howe JR, Sayed MG, Ahmed AF, *et al.* The prevalence of MADH4 and BMPR1A mutations in juvenile polyposis and absence of BMPR2, BMPR1B, and ACVR1 mutations, *J Med Genet*, 2004, 41(7): 484-491
- [33] Miyaki M, Iijima T, Konishi M, *et al.* Higher frequency of Smad4 gene mutation in human colorectal cancer with distant metastasis, *Oncogene*, 1999, 18(20): 3098-3103
- [34] Miyaki M, Kuroki T. Role of Smad4 (DPC4) inactivation in human cancer, *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 306(4): 799-804
- [35] Xu J, Attisano L. Mutations in the tumor suppressors Smad2 and Smad4 inactivate transforming growth factor beta signaling by targeting Smads to the ubiquitin proteasome pathway, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(9): 4820-4824
- [36] Onwuegbusi BA, Aitchison A, Chin SF, *et al.* Impaired transforming growth factor β signaling in Barrett's carcinogenesis due to frequent SMAD4 inactivation, *Gut*, 2006, 55(6): 764-774
- [37] Hardwick JC, Kodach LL, Offerhaus GJ, *et al.* Bone morphogenetic protein signalling in colorectal cancer, *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(10): 806-812
- [38] Thiagalingam S, Lengauer C, Leach FS, *et al.* Evaluation of candidate tumour suppressor genes on chromosome 18 in colorectal cancers, *Nat Genet*, 1996, 13(3): 343-346
- [39] Beck SE, Fiorino A, *et al.* Bone morphogenetic protein signaling and growth suppression in colon cancer, *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2006, 291(1): G135-G145
- [40] Loh K, Chia JA, Greco S, *et al.* Bone morphogenetic protein 3 inactivation is an early and frequent event in colorectal cancer development, *Genes Chromosomes Cancer*, 2008, 47(6): 449-460
- [41] Kodach LL, Wiercinska E, de Miranda NF, *et al.* The bone morphogenetic protein pathway is inactivated in the majority of sporadic colorectal cancers, *Gastroenterology*, 2008, 134(5): 1332-1341
- [42] Kodach LL, Bleuming SA, Musler AR, *et al.* The bone morphogenetic protein pathway is active in human colon adenomas and inactivated in colorectal cancer, *Cancer*, 2008, 112(2): 300-306
- [43] Schwarte-Waldhoff I, Klein S, Blass-Kampmann S, *et al.* DPC4/SMAD4 mediated tumor suppression of colon carcinoma cells is associated with reduced urokinase expression, *Oncogene*, 1999, 18(20): 3152-3158

BMP Signaling Pathway in Colorectal Cancer

Yue-Lei Chen, Xiao-Yan Ding*

(Laboratory of Molecular Cell Biology, Institute of Biochemistry and Cell Biology, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Graduate School of the Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

Abstract Bone morphogenetic proteins (BMPs) are a group of secreted ligands that have multi-functional roles in embryonic development and mature tissues homeostasis. However, little is known about the relevance of BMP pathway to tumorigenesis. In this review, we discuss the BMP signaling pathway in the intestine; sequentially highlight its significance in the colorectal carcinogenesis and metastasis. Finally, we integrate recent knowledge of the roles of BMP signaling pathway in the maintenance of homeostasis among crypt stem cells and differentiated epithelial cells, providing a putative interpretation of carcinogenesis.

Key words BMP signaling pathway; Smad; colorectal cancer

Received: January 9, 2009 Accepted: July 30, 2009

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30771077, No.30871411)

*Corresponding author. Tel: 86-21-54921411, Fax: 86-21-54921439, E-mail: xyding@sunm.shnc.ac.cn