



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.03.08
文章编号: 2095-1264(2024)03-0314-06

生长分化因子 15 在多发性骨髓瘤发病机制中的作用研究进展^{*}

范宏杰¹, 涂生柯^{2,3}, 宋 奎^{3*}

(吉首大学¹生物资源与环境科学学院, ²医学院, 湖南 吉首, 416000; ³湘西自治州人民医院 血液科, 湖南 吉首, 416000)

摘要: 随着国内人口老龄化的加剧, 多发性骨髓瘤(MM)的发病率、死亡率逐年上升。尽管抗癌药物不断涌现, 但肿瘤转移、耐药使 MM 的治疗仍面临严峻挑战。生长分化因子 15(GDF15)与包括 $\beta 2$ -微球蛋白($\beta 2$ -MG)在内的多种 MM 血清标志物相关。GDF15 可通过激活 Akt/SOX2, 并调控 microRNA-143-3p/c-MET、Bmi-1/Bim 来维持 MM 细胞的自我更新和增殖。GDF15 还可通过参与调节 MDR1 和 Bax/Bcl-2 以促进 MM 耐药, 并通过 CXCR4/SDF1 α 促进 MM 转移, 但其作用机制仍有待研究。本文对 GDF15 在 MM 各种生理活动中发挥的作用及其机制进行归纳, 并对 GDF15 在 MM 耐药、转移方面的深入研究进行展望。

关键词: 多发性骨髓瘤; GDF15; 增殖; 转移; 耐药性

中图分类号: R733.3 **文献标识码:** A

Research progress on the role of growth differentiation factor 15 in the pathogenesis of multiple myeloma^{*}

FAN Hongjie¹, TU Shengke^{2,3}, SONG Kui^{3*}

(¹College of Biological Resources and Environmental Science, ²Medical College, Jishou University, Jishou, 416000, Hunan, China; ³Department of Hematology, Xiangxi Autonomous Prefecture People's Hospital, Jishou, 416000, Hunan, China)

Abstract: With the aggravation of aging in China, the incidence and mortality of multiple myeloma (MM) are increasing year by year. Although anticancer drugs are constantly emerging, the treatment of MM is still facing severe challenges due to tumor metastasis and drug resistance. Clinical studies have shown that growth and differentiation factor 15 (GDF15) is associated with a variety of MM serum markers, including $\beta 2$ -microglobulin ($\beta 2$ -MG). In addition, in vitro cell studies have confirmed that GDF15 maintains the self-renewing and proliferation of tumor cells by activating Akt/SOX2 and its downstream microRNA-143-3p/c-MET and Bmi-1/Bim. GDF15 is also involved in regulating MDR1 and Bax/Bcl-2 to promote MM drug resistance. Although GDF15 is found to promote MM metastasis, its mechanism of action remains to be elucidated. This review summarizes the role and mechanism of GDF15 in various physiological activities of MM, and the further study of GDF15 on MM resistance and metastasis is expected.

Keywords: Multiple myeloma; GDF15; Proliferation; Metastasis; Drug resistance

^{*}基金项目: 湖南省科技厅创新平台与人才计划项目(2021SK4050); 湖南省自然科学基金项目(2023JJ30609); 湖南省研究生科研创新项目(QL20220240)。

作者简介: 范宏杰, 男, 硕士研究生, 研究方向: 生物化学与分子生物学。

^{*}通信作者: 宋奎, 男, 博士后, 主任医师, 研究方向: 血液肿瘤的靶向治疗研究。

0 前言

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种恶性浆细胞肿瘤,其主要特征是单克隆浆细胞恶性增殖和分泌大量单克隆免疫球蛋白^[1]。MM是第二大血液系统恶性疾病,其发病人数约占所有癌症类型的1%及血液肿瘤的13%^[2]。MM的发病机制可能是由于遗传异常、辐射、慢性炎症、自身免疫性疾病、病毒感染等导致的基因突变、甲基化改变、基因和RNA转录失调及骨髓微环境改变,从而引起克隆性浆细胞在骨髓中恶性增殖及凋亡受阻^[3],但具体发病机制仍有待更深入的研究。生长分化因子15(growth differentiation factor 15, GDF15)在多种肿瘤中高表达,与肿瘤血管形成、代谢活动调节和细胞再生紧密关联,且与MM的多种危险因素相关,可作为MM的危险分期和预后的血清标志物。因此,探明GDF15及其下游相关因子的复杂调控机制对MM的作用,有助于揭示MM发病机制和开发新的分子靶向药物。本文就GDF15对MM的预后和各项生理功能的影响及其作用机制进行综合阐述。

1 GDF15促进肿瘤的耐药和转移

GDF15属于转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)超家族成员,在正常组织中低表达,但在机体缺氧、炎症、急性损伤等应激状态时显著高表达^[4]。Emmerson等^[5]证实,胶质细胞源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)家族 α 样受体(GDNF-family receptor α -like, GFRAL)是GDF15的特异性受体^[5],二者结合可激活下游多条信号通路,与体重变化、肿瘤进展、心血管疾病、炎症反应和自身免疫性疾病均存在关联^[6]。近年来,GDF15帮助肿瘤细胞克服药物杀伤作用并促进肿瘤进展方面的研究越来越受到重视。Zhao等^[7]发现,GDF15与肿瘤的不良预后相关,在对放疗有抗性的肿瘤细胞中,GDF15表达升高,同时上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)特性也增强;敲低GDF15可增强耐药细胞对辐射治疗的敏感性,并抑制其EMT和干细胞特性。Bellio等^[8]研究证实,乳腺癌耐药持久存活(drug tolerant persister, DTP)细胞可通过分泌过量GDF15来保护自身免受化疗药物的杀伤;乳腺癌患者来源异种移植器官(patient-derived xenograft organoids, PDXO)、PDX小鼠组织和三阴性乳

腺癌小鼠组织的免疫染色结果表明,GDF15可作为肿瘤细胞耐药性检测的标志物。当GDF15/GFRAL通路被siRNA GFRAL抑制后,患者对抗肿瘤药物的敏感性可得到显著增强。此外,GDF15还可逆转由Ras抑制蛋白(Ras suppressor protein 1, RSU-1)沉默所导致的肿瘤转移抑制作用^[9]。多形性胶质母细胞瘤中的GDF15与RSU-1也存在正向联系,并且GDF15还与小G蛋白超家族的亚家族成员RhoA GTP酶、基质金属蛋白酶13(matrix metalloproteinase 13, MMP13)、PINCH-1(particularly interesting new cysteine-histidine rich protein-1)蛋白存在相互作用^[10]。He等^[11]发现,SULF2可通过GDF15正向调控TGF- β /Smad信号通路,促进胰腺癌细胞增殖和转移。Chen等^[12]研究发现,GDF15可通过激活TGF- β /Smad信号通路促进MMP13、血管内皮生长因子A(vascular endothelial growth factor A, VEGFA)等转移相关蛋白的表达,从而诱导骨肉瘤细胞迁移和侵袭。Joo等^[13]研究发现,GDF15可通过调节肿瘤细胞STAT3磷酸化信号通路,使肿瘤细胞周期停滞在G₀/G₁期,从而抑制其增殖,并降低其迁移和侵袭能力。GDF15还可增强MM细胞对美法仑、硼替佐米、来那度胺等抗肿瘤药物的耐药性,提高基质依赖性MM细胞的存活率^[14]。综上所述,GDF15不仅可作为肿瘤发生的标志物,其在肿瘤中的异常表达还可提示肿瘤耐药。在肿瘤进展过程中,GDF15可通过一系列信号通路调控MMP13、VEGFA等功能蛋白,促进细胞基质分解或血管生成,为肿瘤细胞从原发部位逃逸提供有利条件。显然,GDF15扮演着肿瘤细胞“保护者”的角色,从GDF15的角度深入探究MM的发病机制是有迹可循的。

2 GDF15与MM的预后相关

血清GDF15水平与MM的负荷、分期、预后及疗效存在相关性。Hidman等^[15]通过对142例MM患者的临床数据进行分析,发现有症状MM患者血浆GDF15水平显著高于无症状MM患者,且GDF15水平与sVEGFR1、 β 2微球蛋白(β 2-microglobulin, β 2-MG)水平呈正相关,与sVEGFR2、血红蛋白水平呈负相关。临床研究发现,MM患者血清VEGF和 β 2-MG水平明显升高,治疗后血清VEGF和 β 2-MG水平明显降低,且血清中GDF15与VEGF水平呈正相关,表明GDF15可能参与调控VEGF-VEGFR信号通路以促进血管生成^[16]。此外,血清GDF15水平还与游离轻链、铁调素25(hepcidin-25)、血清肌酐、尿

胱氨酸抑素 C、白细胞介素-6 等的水平存在相关性^[17-18],说明 GDF15 水平变化可提示 MM 进展过程中贫血、肾损伤和炎症等并发症的状况。Li 等^[19]进一步研究了 GDF15 多态性对 MM 患者血清 GDF15 水平的影响,发现 GDF15 基因 rs1059369 和 rs1058587 基因型的分布和等位基因频率与疾病分期有一定关联,但 GDF15 的多态性并不影响 MM 患者血清 GDF15 水平。在临床诊断中, β 2-MG 是评估 MM 肿瘤负荷、疾病分期、预后的可靠指标之一,其血清水平可有效反映骨髓瘤细胞增殖活性。GDF15 与 β 2-MG 等血清标志物的关系说明 GDF15 对 MM 肿瘤负荷、疾病分期、预后和近期疗效也具有标志物的作用。因此,探明 GDF15 在 MM 增殖、耐药、转移等生理功能中的作用有助于揭示其发病机制和开发新的分子靶向药物。

3 MM 中 GDF15 的转录和分泌

MM 细胞与骨髓微环境中的基质细胞、趋化因子、生长因子、胞外基质紧密联系,肿瘤细胞外的信号因子可通过多种信号通路参与 MM 生理功能的调节。人类 GDF15 基因由两个外显子组成,位于 19p12-13.1 染色体,内含子序列约为 1 800 bp,GDF15 蛋白前体由 167 个氨基酸构成,经过 Fruin 蛋白酶剪切后,成为分泌到胞外的成熟蛋白质^[20]。以往的研究认为,p53 和早期生长反应因子 1 (early growth response 1, EGR1) 是调控 GDF15 表达的关键因子,后续研究发现细胞整体应激反应也参与调节 GDF15 表达。此外,在缺氧、内质网应激、氨基酸剥夺或诱导剂的刺激下,细胞内的真核翻译起始因子 2 α (eukaryotic translation initiation factor 2 alpha, eIF2 α) 会磷酸化并诱导下游激活转录因子 4 (activating transcription factor 4, ATF4) 和 C/EBP 同源蛋白质 (C/EBP homologous protein, CHOP) 的表达^[21],进一步增加 GDF15 的表达量。线粒体功能相关腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 也可促进 GDF15 的表达^[22],但具体机制尚未明确。成熟的 GDF15 蛋白分子量在 25 kD 左右,以二硫键二聚体的形式参与到循环之中,通过自分泌和旁分泌的方式作用于分泌细胞及周围细胞^[23]。早期研究发现,对 MM 生理功能产生影响的 GDF15 主要来自于骨髓间充质干细胞 (bone marrow mesenchymal stem cell, BMMSC),比较 BMMSCs 和 MM 细胞的培养液上清,发现只有

BMMSCs 会分泌 GDF15 到胞外,异常 BMMSCs 中的 GDF15 mRNA 和向细胞外分泌的 GDF15 蛋白水平均比正常 BMMSCs 高出 4 倍,且 BMMSCs 与正常浆细胞的接触也可诱导 BMMSCs 产生并分泌 GDF15^[14, 24]。显然,MM 细胞与基质细胞间的生理功能调控是相互的,肿瘤微环境衍生的 GDF15 是有助于 MM 细胞存活的重要因素之一。

4 GDF15 促进 MM 生长和增殖

GFRAL 是 GDF15 的主要受体,在受体酪氨酸激酶 RET 的存在下,GFRAL 与 GDF15 结合可激活下游蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB, Akt)、胞外信号调节激酶 (extracellular regulated protein kinase, Erk) 和磷脂酰肌醇特异性磷脂酶 C (phosphatidylinositol-specific phospholipase C, PI-PLC) 信号通路^[25],然而,在 MM 中 GDF15 是否通过 GDF15/GFRAL/RET 轴激活胞内信号通路鲜有报道。Tanno 等^[24]通过 MM 细胞集落形成实验量化了 GDF15 对 MM 细胞的促增殖效果,并发现 GDF15 可诱导 MM 起始细胞的形成,这是 MM 细胞维持更新的一种方式。该研究证实,GDF15 可诱导移植 MM 细胞的小鼠发生肿瘤,注射 GDF15 溶液的 MM 小鼠血清中可检测到人 IgG κ 轻链和骨髓浆细胞,且小鼠的生存受到显著影响。通过慢病毒转染过表达肿瘤细胞内的 GDF15 也可促进肿瘤细胞增殖^[26],但在 MM 肿瘤微环境中是否存在诱导 GDF15 过表达的因素还有待研究。

在作用机制方面,人工重组的 GDF15 可诱导激活 MM 细胞中的 Akt 信号通路,促进 SOX2 转录因子的表达,并上调 Bmi-1 (B lymphoma Mo-MLV insertion region 1) 基因表达。长链非编码 RNA SOX2 重叠转录本可通过海绵作用吸附 miR-143-3p,解除其对细胞间质上皮转换因子 (cellular-mesenchymal epithelial transition factor, c-MET) 的靶向抑制作用^[27],并促进 MM 等 B 细胞恶性肿瘤的生长和增殖。Bmi-1 是造血干细胞自我更新的必要条件之一,被上游 Akt 信号通路激活后可抑制造血干细胞的自我更新,并在转录水平上负调控细胞周期素依赖性激酶 4 抑制蛋白基因及其可变读框基因 (INK4 α /ARF) 和 p53 的表达,导致细胞癌变并维持癌细胞的不断更新^[28]。另一项早期研究证实,Bmi-1 可以结合到促凋亡基因 Bim (Bcl-2 interacting mediator of cell death) 转录起始位点上游 700 bp 处,负调控促凋亡蛋白 Bim 的表达,正向调控凋亡抑制蛋白 API-5 的

表达,并激活 MAPK 信号通路。Bmi-1 蛋白有助于 MM 细胞的体内外生存,缺失 Bmi-1 蛋白可导致 MM 细胞中 Caspase3 增加并启动凋亡程序,使 MM 细胞集落数变少^[29]。Bmi-1 还参与 mTOR、NF- κ B 等信号通路的调控,其对这些信号通路的激活有益于细胞异常增殖、逃避凋亡,以及肿瘤细胞转移和肿瘤干细胞的干性维持^[28]。

5 GDF15 促进 MM 转移

有学者认为,肿瘤细胞转移到特定器官是不同器官通过趋化作用吸引特定类型肿瘤细胞归集的结果^[30]。胞外趋化因子与细胞表面特定受体结合后,可使肿瘤细胞沿趋化因子浓度梯度移动或侵入其他组织,这似乎更符合 MM 的转移形式。韩乐等^[26]采用慢病毒转染的方法过表达肺癌细胞中的 GDF15,从而增强肿瘤细胞的迁移和侵袭,但 GDF15 如何调控 MM 各种转移相关蛋白的功能尚不明确。有研究发现,GDF15 与 TGF- β 受体结合可激活下游 Smad2/3 信号通路。Smad 信号通路可抑制肿瘤细胞中 E 钙黏蛋白(E-cadherin)的表达,并促进 MMP9 和间充质标志物 N-cadherin、MMP13、VEGFA 等促肿瘤转移因子的表达^[12, 31]。Smad 信号通路还可正向调控肿瘤细胞趋化因子受体 4(chemokine receptor 4, CXCR4)的表达^[32]。CXCR4 在侵袭性增强的 MM 细胞表面过表达,可改变肌动蛋白的细胞骨架组织,下调 E-cadherin 表达^[33]。功能性 CXCR4 可使肿瘤细胞沿着其配体基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1, 或称 CXCL12)梯度迁移或入侵其他组织,MM 细胞表面的 CXCR4 与 SDF-1 结合后可使肿瘤细胞沿内皮滚动,并增强 MM 细胞的 EMT 表型,从而减弱肿瘤细胞的黏附能力并激活其转运功能^[34]。

除了 GDF15 对 MM 细胞本身的影响之外,其对 MM 骨髓微环境的影响也是促进肿瘤转移的关键因素之一。有溶骨性骨病的 MM 患者血清 GDF15 水平显著高于无骨病的患者 $[(1.05 \pm 1.26) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \text{ vs. } (0.66 \pm 0.46) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}, P < 0.02]$,是因为骨髓微环境中的 GDF15 可使 BMMSCs 向成骨细胞分化的能力受损,从而导致 MM 骨病的发生^[14]。GDF15 对骨质的破坏将导致 MM 细胞从骨髓原发部位分离并进入血管,实现组织和器官间的远端迁移。由此看来,GDF15 通过 TGF- β /Smad 信号通路参与调控肿瘤归巢、微血管形成等生理活动,并影响骨髓微环境,起

到肿瘤转移“推动者”的作用。尽管已有诸多证据表明 CXCR4/CXCL12 参与了调控 MM 细胞的转移,但 GDF15 如何促进 MM 转移的证据仍是间接的,鉴于 GDF15 对 MM 细胞生理功能的重要影响,其促进 MM 细胞转移的机制值得深入研究。

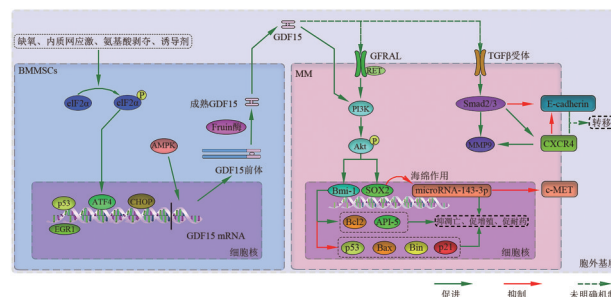


图1 GDF15 的转录分泌及其在 MM 细胞中的作用机制

Fig. 1 Transcription and secretion of GDF15 and its mechanism of action in MM cells

6 GDF15 诱导 MM 的耐药性

GDF15 可激活 MM 细胞中的 Akt 信号通路,并增强 MM 对美法仑、硼替佐米和来那度胺等抗肿瘤药物的耐药性^[14]。后续机制研究发现,GDF15 对 Bmi-1/Bim 轴及其下游 Bim 蛋白的调控作用^[29, 35]可能是 MM 产生耐药性的关键。缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor1 α , HIF-1 α)可激活 ERK1/2、Akt、NF- κ B 信号通路,促进 MM 细胞中 Survivin 和多药耐药蛋白 1(multidrug resistance protein 1, MDR1)的表达,并抑制 Bim 的表达,使得 MM 细胞对美法仑产生耐药性^[36]。而沉默 Bmi-1 可以促进周期蛋白依赖激酶抑制剂 1A(p21)和促凋亡蛋白 Bax 的表达,并抑制 Bcl-2 表达水平,增强 MM 细胞对硼替佐米的敏感性^[37]。此外,GDF15 也可能通过影响 BMMSCs 参与 MM 细胞耐药:BMMSCs 分泌的趋化因子配体 13(C-X-C motif chemokine ligand 13, CXCL13)可上调 BTK、NF- κ B、BCL-2、MDR1 的表达,增强 MM 细胞对硼替佐米的耐药性^[38]。GDF15 对 MM 细胞的化疗保护作用明确的,但其具体机制尚待深入研究,这是帮助临床工作者克服 MM 耐药的突破口之一。GDF15 相关药物已经在其他实体瘤中得以应用,或许将来也能在恶性血液系统疾病中填补其应用空缺。

7 讨论

经过文献复习发现,MM 中有关 GDF15 的报道

多集中在临床研究上,异常高表达的GDF15在促进MM生存、增殖、耐药性和转移能力方面发挥了一定的正向作用,但其参与调控的分子机制尚未完全阐明。目前研究发现,骨髓瘤微环境的基质细胞通过分泌GDF15作用于MM细胞,激活MM细胞的Akt信号通路,介导SOX2/miR-143-3p/c-MET、Bmi-1/Bim轴调控下游凋亡、耐药和转移相关分子的表达,如Caspase3、Bax、Bcl-2、Bim、API-5、MDR1和CXCR4等。GDF15可反映MM的疾病进程、预后、治疗效果,甚至在一定层面上还可指示肿瘤细胞的耐药及转移能力。GDF15在临床中可起到血清肿瘤标志物的作用,这提示我们进一步揭示MM中GDF15作用机制的必要性。

以GDF15/GFRAL为靶点治疗肿瘤是十分有前景的新策略,目前已有多种针对GDF15/GFRAL的单克隆抗体应用于抗肿瘤治疗。GFRAL单克隆抗体抑制脑干和孤束核神经元中GFRAL的表达,可逆转恶病质小鼠脂肪过度消耗导致的体重减轻^[39-40]。这种基于抑制GFRAL治疗肿瘤恶病质的方法正在进一步研究中。由辉瑞研发的GDF15单抗(ponsegromab注射液)已在治疗肿瘤恶病质和心力衰竭的临床试验中应用。此外,GDF15单抗可增强T细胞和NK细胞对肿瘤的浸润和杀伤作用,与程序性死亡受体1(programmed cell death protein 1, PD-1)抑制剂联用还可使对PD-1抑制剂耐药的患者获得缓解^[41-42]。

除了关注GDF15/GFRAL分子靶向药物在能量平衡、体重调节方面的作用,我们或许还可以着眼于其对肿瘤耐药和转移的研究。GDF15是骨髓微环境中支持MM细胞生长的关键因素之一,参与调控肿瘤的凋亡、耐药及转移,但GDF15在MM中的机制研究显然还不够深入,涉及的信号分子较少,尤其是GDF15如何调控MM耐药和转移的机制。目前,尚未有一款针对MM的GDF15/GFRAL相关药物正在研发中,这也是进一步研究GDF15与MM内在联系的动力之一。梳理并证实MM中GDF15与MDR1、CXCR4等关键蛋白的相互关系及调控机制或许是进一步揭示MM发病机制的关键一步。有关GDF15在MM发生、耐药及转移中的研究成果有助于针对GDF15/GFRAL研发更加安全、有效、经济的分子靶向药物。

参考文献

[1] LI J W. Traditional Chinese medicine understanding of common complications of multiple myeloma [J]. Med Theor

Hypothesis, 2021, 4(1): 420. DOI: 10.53388/tmrth202101001.
[2] COWAN A J, TUAZON S A, PORTUGUESE A J, et al. Chimeric antigen receptor T cells for multiple myeloma: the journey so far—and the road ahead [J]. Cancer J, 2021, 27(2): 112–118. DOI: 10.1097/PP0.0000000000000506.
[3] RUSTAD E H, YELLAPANTULA V D, GLODZIK D, et al. Revealing the impact of structural variants in multiple myeloma [J]. Blood Cancer Discov, 2020, 1(3): 258–273. DOI: 10.1158/2643–3230.BCD–20–0132.
[4] 段炼, 庞海林, 陈文娟, 等. GDF15在肿瘤骨转移中的作用及机制的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(4): 674–677. DOI: 10.3969/j.issn.1672–4992.2019.04.036.
[5] EMMERSON P J, WANG F, DU Y, et al. The metabolic effects of GDF15 are mediated by the orphan receptor GFRAL [J]. Nat Med, 2017, 23(10): 1215–1219. DOI: 10.1038/nm.4393.
[6] 王刚, 林芳, 罗茂. 生长分化因子15及其特异性受体GFRAL信号通路[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2021, 37(4): 437–448. DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2020.11.1361.
[7] ZHAO X R, LIU X L, HU S L, et al. GDF15 contributes to radioresistance by mediating the EMT and stemness of breast cancer cells [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(18): 10911. DOI: 10.3390/ijms231810911.
[8] BELLIO C, EMPERADOR M, CASTELLANO P, et al. GDF15 is an eribulin response biomarker also required for survival of DTP breast cancer cells [J]. Cancers, 2022, 14(10): 2562. DOI: 10.3390/cancers14102562.
[9] GKRETSI V, LOUCA M, STYLIANOU A, et al. Inhibition of breast cancer cell invasion by ras suppressor-1 (RSU-1) silencing is reversed by growth differentiation factor-15 (GDF-15) [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(1): 163. DOI: 10.3390/ijms20010163.
[10] LOUCA M, GKRETSI V, STYLIANOPOULOS T. Coordinated expression of ras suppressor 1 (RSU-1) and growth differentiation factor 15 (GDF15) affects glioma cell invasion [J]. Cancers, 2019, 11(8): 1159. DOI: 10.3390/cancers11081159.
[11] HE R Z, SHI J J, XU D P, et al. SULF2 enhances GDF15–SMAD axis to facilitate the initiation and progression of pancreatic cancer [J]. Cancer Lett, 2022, 538: 215693. DOI: 10.1016/j.canlet.2022.215693.
[12] CHEN G F, WANG M, LIU X. GDF15 promotes osteosarcoma cell migration and invasion by regulating the TGF- β signaling pathway [J]. Mol Med Rep, 2019, 20(5): 4262–4270. DOI: 10.3892/mmr.2019.10664.
[13] JOO M, KIM D, LEE M W, et al. GDF15 promotes cell growth, migration, and invasion in gastric cancer by inducing STAT3 activation [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3): 2925. DOI: 10.3390/ijms24032925.
[14] CORRE J, LABAT E, ESPAGNOLLE N, et al. Bioactivity and prognostic significance of growth differentiation factor GDF15 secreted by bone marrow mesenchymal stem cells in multiple myeloma [J]. Cancer Res, 2012, 72(6): 1395–1406. DOI: 10.1158/0008–5472.CAN–11–0188.
[15] HIDMAN J, LARSSON A, THULIN M, et al. Increased plasma GDF15 is associated with altered levels of soluble VEGF receptors 1 and 2 in symptomatic multiple myeloma [J]. Acta Haematol, 2022, 145(3): 326–333. DOI: 10.1159/000519888.
[16] PARVANEH R R, VAJDI M, SHIRAZ A N, et al. Prognostic value of circulating macrophage inhibitory cytokine 1–growth differentiation factor 15 (MIC-1/GDF15) in obesity: relation with vascular endothelial growth factor (VEGF) and markers of

- oxidative stress [J]. *Nutr Health*, 2023, 29(4): 707–713. DOI: 10.1177/02601060221099716.
- [17] 费晓莉, 陶黎, 熊梅, 等. IL-37、VEGF、LDH 和 β_2 -MG 在多发骨髓瘤中的表达及其临床意义[J]. *重庆医学*, 2021, 50(2): 275–279. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2021.02.021.
- [18] BANASZKIEWICZ M, MAŁYSZKO J, BATKO K, et al. Evaluating the relationship of GDF-15 with clinical characteristics, cardinal features, and survival in multiple myeloma [J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 5657864. DOI: 10.1155/2020/5657864.
- [19] LI R L, HU Z J, CHEN H P, et al. Association of growth differentiation factor-15 polymorphisms and growth differentiation factor-15 serum levels with susceptibility to multiple myeloma in a Chinese population [J]. *Clin Lab*, 2021, 67(1). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2020.200341.
- [20] LASAAD S, CRAMBERT G. GDF15, an emerging player in renal physiology and pathophysiology [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(11):5956. DOI: 10.3390/ijms25115956.
- [21] WANG D D, DAY E A, TOWNSEND L K, et al. GDF15: emerging biology and therapeutic applications for obesity and cardiometabolic disease [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(10): 592–607. DOI: 10.1038/s41574-021-00529-7.
- [22] TOWNSEND L K, WEBER A J, DAY E A, et al. AMPK mediates energetic stress-induced liver GDF15 [J]. *FASEB J*, 2021, 35(1): e21218. DOI: 10.1096/fj.202000954R.
- [23] BAEK S J, ELING T. Growth differentiation factor 15 (GDF15): a survival protein with therapeutic potential in metabolic diseases [J]. *Pharmacol Ther*, 2019, 198: 46–58. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.02.008.
- [24] TANNO T, LIM Y, WANG Q J, et al. Growth differentiating factor 15 enhances the tumor-initiating and self-renewal potential of multiple myeloma cells [J]. *Blood*, 2014, 123(5): 725–733. DOI: 10.1182/blood-2013-08-524025.
- [25] YANG L D, CHANG C C, SUN Z, et al. GFRAL is the receptor for GDF15 and is required for the anti-obesity effects of the ligand [J]. *Nat Med*, 2017, 23(10): 1158–1166. DOI: 10.1038/nm.4394.
- [26] 韩乐, 张一力. 上调 GDF15 表达对小细胞肺癌 SBC-5 细胞增殖和侵袭能力的影响[J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(23): 4065–4068. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2020.23.010
- [27] YU T H, LI D Q, ZHANG X H, et al. Long non-coding RNA Sox2 overlapping transcript (SOX2OT) promotes multiple myeloma progression via microRNA-143-3p/c-MET axis [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(9): 5185–5194. DOI: 10.1111/jcmm.15171.
- [28] XU J, LI L, SHI P F, et al. The crucial roles of bmi-1 in cancer: implications in pathogenesis, metastasis, drug resistance, and targeted therapies [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8231. DOI: 10.3390/ijms23158231.
- [29] JAGANI Z, WIEDERSCHAIN D, LOO A, et al. The Polycomb Group protein Bmi-1 is essential for the growth of multiple myeloma cells [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(13): 5528–5538. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-09-4229.
- [30] YANG Y, LI J, LEI W, et al. CXCL12–CXCR4/CXCR7 axis in cancer: from mechanisms to clinical applications[J]. *International Journal of Biological Sciences*, 2023, 19(11): 3341–3359. DOI: 10.7150/ijbs.82317.
- [31] SONG C L, ZHOU C Z. HOXA10 mediates epithelial-mesenchymal transition to promote gastric cancer metastasis partly via modulation of TGF β 2/Smad/METTL3 signaling axis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 62. DOI: 10.1186/s13046-021-01859-0.
- [32] XIA Y Z, SHAN G F, YANG H, et al. Cisatracurium regulates the CXCR4/let-7a-5p axis to inhibit colorectal cancer progression by suppressing TGF- β /SMAD2/3 signalling [J]. *Chem Biol Interact*, 2021, 339: 109424. DOI: 10.1016/j.cbi.2021.109424.
- [33] ROCCARO A, SACCO A, MOSCHETTA M, et al. Novel CXCR4-targeted therapy to inhibit multiple myeloma bone dissemination [J]. *Blood*, 2014, 124: 4709. DOI: 10.1182/BLOOD.V124.21.4709.4709.
- [34] ITO S, SATO T, MAETA T. Role and therapeutic targeting of SDF-1 α /CXCR4 axis in multiple myeloma [J]. *Cancers*, 2021, 13(8): 1793. DOI: 10.3390/cancers13081793.
- [35] ALZRIGAT M, PÁRRAGA A A, MAJUMDER M M, et al. The polycomb group protein BMI-1 inhibitor PTC-209 is a potent anti-myeloma agent alone or in combination with epigenetic inhibitors targeting EZH2 and the BET bromodomains[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(61): 103731–103743. DOI: 10.18632/oncotarget.21909.
- [36] TSUBAKI M, TAKEDA T, TOMONARI Y, et al. Overexpression of HIF-1 α contributes to melphalan resistance in multiple myeloma cells by activation of ERK1/2, Akt, and NF- κ B [J]. *Lab Invest*, 2019, 99(1): 72–84. DOI: 10.1038/s41374-018-0114-8.
- [37] WU S Q, XU Z Z, NIU W Y, et al. ShRNA-mediated Bmi-1 silencing sensitizes multiple myeloma cells to bortezomib [J]. *Int J Mol Med*, 2014, 34(2): 616–623. DOI: 10.3892/ijmm.2014.1798.
- [38] ZHANG G H, MIAO F A, XU J G, et al. Mesenchymal stem cells from bone marrow regulate invasion and drug resistance of multiple myeloma cells by secreting chemokine CXCL13 [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2020, 20(2): 209–217. DOI: 10.17305/bjbm.2019.4344.
- [39] CRUNKHORN S. Blocking GDF15 signalling reverses cachexia [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(9): 588. DOI: 10.1038/d41573-020-00133-w.
- [40] SURIBEN R, CHEN M, HIGBEE J, et al. Antibody-mediated inhibition of GDF15–GFRAL activity reverses cancer cachexia in mice [J]. *Nat Med*, 2020, 26(8): 1264–1270. DOI: 10.1038/s41591-020-0945-x.
- [41] HAAKE M, SCHÄFER T, HAACK B, et al. 568 Tumor-derived GDF-15 prevents therapy success of checkpoint inhibitors by blocking T-lymphocyte recruitment[J]. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 2021, 9(Suppl 2): A597. DOI: 10.1136/jitc-2021-SITC2021.568.
- [42] WISCHHUSEN J, HAAKE M, VASHIST N, et al. Tumor-derived GDF-15 to suppress t-lymphocyte recruitment to the tumor microenvironment resulting in resistance to ANTI-PD-1 treatment [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15_suppl): e14532. DOI: 10.1200/jco.2021.39.15_suppl.e14532.

校稿: 王娟 李征

本文引用格式: 范宏杰, 涂生柯, 宋奎. 生长分化因子 15 在多发骨髓瘤发病机制中的作用研究进展[J]. *肿瘤药学*, 2024, 14(3): 314–319. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.03.08.

Cite this article as: FAN Hongjie, TU Shengke, SONG Kui. Research progress on the role of growth differentiation factor 15 in the pathogenesis of multiple myeloma[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(3): 314–319. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.03.08.