

评述与展望

Review and Progress

Thymosin beta 10 在不同模式动物或器官中功能的研究进展

张伟 褚文辉 路晓 董振 李春义*

中国农业科学院特产研究所, 特种经济动物分子生物学国家重点实验室, 长春, 130000

* 通讯作者, lichunyi1959@163.com

摘 要 Thymosin beta 10 (T β 10) 是一类小的肌动蛋白结合因子, 在不同物种不同组织中具有不同的功能, 已知其参与细胞凋亡、细胞增殖、细胞迁移、血管再生、肿瘤发生以及早期器官发育等一系列过程。本文综述了 T β 10 在不同研究模型动物或器官中的功能的研究现状, 并结合鹿茸现有研究, 提出了鹿茸可作为研究 T β 10 新优势模型的命题。

关键词 Thymosin beta 10 (T β 10), 功能, 研究模型, 鹿茸

Research Progress of Functions of Thymosin Beta 10 in Different Animal/organ Models

Zhang Wei Chu Wenhui Lu Xiao Dong Zhen Li Chunyi

Institute of Special Animal and Plant Sciences, Chinese Academy of Agricultural Sciences/State Key Laboratory for Molecular Biology of Special Economic Animals, Changchun, 130000

* Corresponding author, lichunyi1959@163.com

DOI: 10.13417/j.gab.034.000000

Abstract Thymosin beta 10 (T β 10) is an actin-binding factor, it has different functions in different animal species, it is known to that T β 10 plays roles in apoptosis, proliferation, cell migration, angiogenesis, tumorigenesis and early organ development. This article reviews the research progress of functions of thymosin beta 10 in different animals/organs, and suggested that the deer antlers as a new advantageous model for studying the functions of thymosin beta 10 after a comprehensive study.

Keywords Thymosin beta 10 (T β 10), Functions, Research models, Deer antler

T β 10 是一类小的肌动蛋白结合因子, 广泛存在于多种哺乳动物器官中。起初 T β 10 的研究主要集中在肿瘤模型, 因为 T β 10 在众多的肿瘤模型中均过表达, 并且与肿瘤的发生以及恶化分级等有关。但随着研究的深入, 人们发现 T β 10 是一类功能多样的因子, 在不同物种的不同组织中具有不同的功能。其参与多种细胞活动、肿瘤发生及恶化、血管及淋巴管形成、炎症发生以及早期器官发育等(Sribenja et al., 2009)。但是由于现有研究模型的局限, 我们不能在一个研究模型中系统地研究该分子的多重功能, 因此, 目前 T β 10 的研究比较分散而缺乏系统性。近年来再生生物学发展迅速, 鹿茸是哺乳动物王国中独有的一个能够完全再生的器官, 因而成为一个优秀的生物医学模型。鹿茸中含有丰富的血管

组织、神经组织、软骨及骨组织以及众多的调控因子。在鹿茸(包含皮肤, 血管, 神经, 软骨及骨组织)的发生与再生过程中进行着多种细胞活动, 包括: 细胞增殖、细胞生长、细胞凋亡等(Li et al., 2009; Yang et al., 2011), 而这一系列过程与 T β 10 的功能息息相关, 此外, 本课题组前期研究发现 T β 10 在鹿茸组织中高度表达(数据未发表), 因此, 鹿茸有望成为一个研究 T β 10 功能的新型优势模型。

1 T β 10 在多类细胞活动中的功能研究

研究发现 T β 10 能够通过参与细胞分裂过程、肌动蛋白聚合过程以及 ERK1/2 信号通路等过程, 进而调控包括细胞增殖、细胞迁移及细胞凋亡在内的等多种细胞活动。

1.1 参与细胞增殖过程

T β 10 作为一类参与细胞增殖过程的小分子物质,其可能是通过参与细胞分裂过程而实现的。Viglietto 等(1999)研究发现 T β 10 mRNA 表达的上调能够促进小鼠甲状腺腺泡细胞增殖,体外实验表明,T β 10 表达受 PKA、PKC 等致有丝分裂细胞通路调控,同时 T β 10 对腺泡细胞的促增殖作用具有剂量依赖性。此外,Lin 和 Marcelle (1991)研究发现了一类特异的 T β 10,在初级精母细胞中两种 T β 10 都表达,但是在减数分裂时期,只有特异性 T β 10 表达,表明 T β 10 可能促进精母细胞分裂,但特异 T β 10 可能对精细胞减数分裂过程至关重要。Shiotsuka 等(2013)研究发现 T β 10 参与小鼠牙质、牙釉质及外周牙根的形成,在小鼠胚胎时期进行 T β 10-siRNA 处理能够显著抑制牙髓细胞和上皮细胞增殖,从而影响小鼠牙胚发育。

1.2 参与细胞迁移过程

T β 10 的抑制表达能够显著促进细胞迁移过程,其可能通过调控 ERK1/2 等通路而实现。Sribenja 等(2013)研究发现 T β 10 的沉默显著加快胆管癌细胞系的细胞迁移、侵袭及伤口愈合过程,而 T β 10 的过表达则显著抑制其细胞迁移进程。T β 10 的沉默能够激活 ERK1/2 通路从而促进细胞迁移。相反,利用抑制剂处理能够有效抑制由于 ERK1/2 通路诱导的细胞迁移过程。此外,裸鼠脾脏移植实验表明,T β 10 的沉默能够加快胆管癌细胞系的肝转移过程。Fehér 等(2012)研究发现在正常甲状腺组织与恶性甲状腺癌中 T β 10 存在差异表达,且其过表达与肿瘤细胞的迁移程度呈正相关,可以作为肿瘤发生和迁移的可靠标记。值得注意的是,或许该特异分子在不同细胞类型中具有不同的功能,在不同的研究系统中,其过表达或沉默均能促进细胞迁移,因此,该因子对迁移的作用可能具有细胞属性。

1.3 参与细胞凋亡过程

现有研究发现 T β 10 与细胞凋亡间存在着密切的关系,但具体的调控机制尚未明确。肌动蛋白是构成细胞骨架的重要组分,对细胞结构的完整具有重要作用,笔者认为细胞凋亡与 T β 10 的过表达之间可能是通过肌动蛋白的功能丧失而联系起来的。Kim 等(2012)发现卵巢癌中 T β 10 的过表达能够减少线粒体膜电位并增加活性氧的产生,从而进一步破坏肌动蛋白,最后引起人类卵巢癌细胞与纤维母细胞

共培养细胞凋亡。Lee 等(2001)等的发现也进一步证明,T β 10 的过表达能够引起 F-肌动蛋白纤维破坏,使细胞生长显著降低并能显著促进细胞凋亡。Hall (1995)也认为 T β 10 过表达加速细胞凋亡是由于肌动蛋白组装过程受到抑制而引起的。同时,T β 10 的反义 mRNA 的过表达由于能够促进肌动蛋白聚合从而抑制细胞死亡,且该过程由 TNF- α (肿瘤坏死因子)和钙离子载体 A23187 所诱导调控。

此外,一种比较新奇的肌动蛋白破坏方式被提及—T β 10 和肌动蛋白的底物竞争理论。人类原肌球蛋白调节蛋白前体(E-Tmod)是肌动蛋白正常组装过程中的关键蛋白,Rho 等(2004)发现 T β 10 能够结合到 E-Tmod 上,由于两者结合位点的部分重叠,当 E-Tmod 和 T β 10 结合后就再不能和肌动蛋白结合,从而阻止肌动蛋白进入正常组装过程,从而诱导细胞产生凋亡。进一步实验表明将 E-Tomod cDNA 导入细胞后,能够有效缓解由 T β 10 诱导的促凋亡作用并能够部分修复肌动蛋白纤维。

另一方面,T β 10 还可以引起细胞衰老,这一过程是通过 VEGF 来调控的。Vasile 等(2001)研究发现在人类真皮血管内皮细胞中 T β 10 基因表达是通过 VEGF 调节并在衰老细胞中显著降低的。在衰老细胞培养基中添加 VPF 和 VEGF 能够显著降低 T β 10 的表达,同时延缓其衰老进程,因此,T β 10 的过表达能够下调 VEGF 表达并使细胞出现衰老和凋亡倾向。

2 T β 10 在血管及淋巴管形成过程中的功能研究

T β 10 是一类较为特殊的因子,其不直接参与管状结构形成,而是通过调控 VEGF 及 Ras 等胞内信号通路而参与管状结构形成的。Koutrafouris 等(2001)在鸡尿囊绒毛膜血管生成模型中添加外源 T β 10 时发现 T β 10 能够抑制血管成型,但并未阐释其具体作用机制。Lee 等 (2005) 发现 T β 10 是一类通过干扰 Ras 通路参与血管生成的有效抑制因子,T β 10 的过表达抑制了 Ras 通路下游的促分裂原活化蛋白激酶和胞外信号激酶调节激酶通路,使 VEGF 分泌减少。因此,T β 10 的过表达显著抑制由 VEGF 诱导的增殖、迁移、侵袭以及血管形成过程。将人类卵巢癌细胞异种移植到裸鼠上并注射 T β 10,结果是显著抑制了肿瘤血管的形成。因此,T β 10 通过 Ras 通路调控 VEGF 表达,从而调控肿瘤血管形成。

为了进一步确定 T β 10 与 VEGF 之间的相互联系,Zhang 等(2009)利用缺氧诱导猴属视网膜脉络膜内皮细胞模型,发现 VEGF mRNA 的水平在缺氧 2 h

和 4 h 较 0 h 时分别表达上调 2 倍和 5.8 倍, 而 T β 10 mRNA 的表达量在 2 h 时下降并在 4 h 时达到最低。因此, 说明在 VEGF mRNA 增加的同时抑制了 T β 10 mRNA 的表达。但是, 利用腺病毒 AD-T β 10 过表达处理后, 在缺氧 2 h 时 VEGF mRNA 表达降低 2.4 倍、VEGF 蛋白的表达降低 2 倍, 同时抑制其成管现象。因此, 在 T β 10 和 VEGF 之间存在某种联系, 类似于拮抗作用, T β 10 的过表达能够抑制 VEGF 及其蛋白的表达从而抑制血管生成。

此外发现, T β 10 除与 VEGF 有关外, 还与 VEGF-C、VEGFR-1 以及整合素 α 等一系列因子相关。Gu 等(2009) 认为 T β 10 可能能够通过调控 VEGF 以及 VEGF-C 的表达而分别诱导微血管和淋巴管形成, 在非小细胞肺癌中, 高水平的 T β 10、VEGF 以及微血管, 或者高水平 T β 10、VEGF-C 以及淋巴管, 总是伴随着高死亡率。Mu 等(2006)发现在外源 T β 10 添加量达 100 ng/ μ L 时抑制人类冠状动脉内皮细胞管状结构形成, 使管状长度降低 21%。在添加 T β 10 24 h 后, 发现 VEGF、VEGFR-1 以及整合素 α 的 mRNA 表达量显著降低。故 T β 10 可能是通过下调 VEGF、VEGFR-1 及整合素 α 而抑制内皮细胞成管和迁移现象的。

3 T β 10 在肿瘤及炎症发生过程中的功能研究

3.1 参肿瘤发生过程

作为一类高度保守的小分子, 在肿瘤发生及恶化过程, 总存在 T β 10 的高度表达, 因此, T β 10 可能是肿瘤发生及肿瘤恶性分级的一个潜在可靠标记物。研究发现, T β 10 在众多肿瘤中均过高表达, 如甲状腺癌、肺癌、肝癌、胰腺癌、黑色素瘤等, 而在其周围组织或正常组织中的表达量很低, 且 T β 10 的表达量和肿瘤恶化分级相关。因此, T β 10 表达与肿瘤发生、肿瘤恶化分级以及肿瘤预判等有一定的相关性, 可以作为肿瘤发生以及肿瘤治疗的靶向基因, 但是仅仅依靠 T β 10 这一个指标的高表达并不能预先判断肿瘤发生(Takano et al., 2002; Chiappetta et al., 2004; Theunissen et al., 2014; Wang et al., 2014)。T β 10 参与肿瘤发生过程, 或许是通过调控肌动蛋白纤维组装而实现。Liu 等(2004)研究发现 T β 10 在高水平转移肺癌、恶性黑色素瘤以及乳腺癌中上调, 且在该类癌中, 肌动蛋白纤维较少且结构偏短和模糊, 相反, 在正常或者低水平样品中的肌动蛋白纤维着色深, 并且排列有序。肿瘤迁移特性的增强总是伴随着 F- 肌动蛋白的缺失以及肌动蛋白纤维的低水平组装。因

此, 可以认为 T β 10 在肿瘤中过表达干扰了肌动蛋白纤维的正常组装, 从而加快其细胞迁移和恶化进程。

3.2 参与炎症发生过程

T β 10 同时还是一类致炎因子, 在部分炎症反应中检测到了 T β 10 的表达。Ka 等(2006)在小鼠新月体性肾炎模型检测到了 tmsb10 的差异表达, 已知 T β 10 参与肾小球病变过程, 尤其新月体病变过程, 结果发现在 T β 10 的上调的同时加重了肾损伤, 表现出大量蛋白尿现象。Tsuji 等(2006)通过注射单克隆抗体人为制造了小鼠间质细胞增殖血管性肾炎可逆(肾脏未切除)与不可逆模型(肾脏单侧切除), 并检测了两者的基因表达差异, 发现 T β 10 在不可逆模型中纤维间质的巨噬细胞显著上调, 同时, T β 10 在单侧输尿管梗堵肾炎中亦有表达。因此, T β 10 可能在肾病发生过程中发挥重要作用。此外, Li 等(2009)发现在 BxPC-3 细胞(人类胰腺癌细胞系)添加外源 T β 10 能够引起其 JNK 通路磷酸化, 并增加细胞因子 IL-7 和 IL-8 的分泌。IL-7 和 IL-8 是人类胸腺 T 细胞发育的关键因子, 其缺失通常导致免疫缺陷综合征, 因此 T β 10 可能参与人类胸腺免疫及发育过程。Gutiérrez-Pabello 等(2002)研究发现感染了牛结核杆菌的牛巨噬细胞中 T β 10 的表达增加, 同时引起巨噬细胞凋亡。此外, 将牛 T β 10 基因转入到小鼠巨噬细胞中, 在 T β 10 表达组中出现高水平的细胞凋亡(66.5%), 而其亲代细胞和空载体细胞的凋亡率分别为 4.7%和 22.8%, 而巨噬细胞是一类重要的免疫细胞, 参与许多细胞及分子免疫(陈华海等, 2013)。因此, T β 10 在生理性和病理性炎症反应中均占有重要的一席之地, 它可能通过诱导巨噬细胞的凋亡从而达到消除炎症的目的。

4 T β 10 在早期器官发育过程中的功能研究

T β 10 在早期器官发育时高度表达, 但是在其发生迁移或分化时, 表达开始减少, 而当动物达到成年或老年后, 则几乎检测不到 T β 10 的表达。

4.1 参与早期脑部发育过程

研究发现, 在胚胎及幼年小鼠脑部众多细胞中存在 T β 10 的表达, 但在其成年及老年时表达量非常低, 而胎儿时期是机体分化能力最强的时期, 因此推测 T β 10 可能参与细胞分化过程。Anadón (2001)研究表明在幼年小鼠和成年小鼠小脑中, T β 10 主要分布于神经细胞中, 包括神经颗粒细胞、高尔基体以及浦

肯野细胞,但是在老年小鼠中也能够检测到微量的 T β 10 存在。Voisin 等(1995)发现在早期大鼠小脑中, T β 10 在不成熟的颗粒细胞中高度表达,但在其出生 21 d 后 T β 10 完全停止表达。Carpintero 等(1999)分析了正常和受红藻氨酸神经毒素处理的小鼠前脑中 T β 10 的分布特征,发现在海马神经元、脑皮质以及脑核中存在该转录子的差异表达。因此说明 T β 10 在神经系统及早期脑部的发育具有一定作用,同时发现 T β 10 的表达与神经胶质过多症有关。

4.2 参与早期唾液腺发育过程

T β 10 参与细胞分化过程,其表达程度受细胞或器官发育程度调控,越具有分化及迁移能力的细胞中 T β 10 的表达量越高。Fanni 等(2011)研究发现 T β 10 在新生儿及早产儿唾液腺中 T β 10 高度表达,但在成年人唾液腺中却不表达。并且 T β 10 在胎儿唾液腺的分布具有时间性和空间性,妊娠 13 周时, T β 10 主要分布在人胎儿的细胞间质;20 周后,主要分布在尚未成熟的导管细胞中;33 周后分布在胎儿的腺泡以及成熟导管管腔中。该蛋白的表达模式伴随着人类唾液腺的发育过程而实时变化,表明该多肽在唾液腺器官发生过程中具有一定作用。此外,在小鼠腮腺和颌下腺也存在 T β 10 的差异表达,但表达模式与人类不同,其具有种属专一性(Nemolato et al., 2013)。

4.3 其它器官的早期发育

T β 10 还参与卵泡发育、早期胚胎发育以及早期肾脏发育等一系列过程。在小鼠胚胎植入后期, T β 10 mRNA 的表达明显上升。同时当体外 P19 细胞开始分化时 T β 10 mRNA 表达也开始增加,表明该多肽可能在小鼠的胚胎发育过程中具有重要作用。然而,对交配后 9.5~12.5 d 的小鼠胚胎进行 T β 10 mRNA 的空间分析,发现该转录子显著分布于间充质结构中,而间充质结构是机体内分化能力较为旺盛的部位,因此 T β 10 可能参与早期胚胎分化过程(Carpintero et al., 1996)。T β 10 在人胚肾中高度表达,在组织水平,研究了该多肽在胚胎肾脏发育中的表达。发现 T β 10 主要分布在近端和远端小管结构的细胞质中,但偶尔也分布于其细胞核(Gerosa et al., 2010)。此外,Salhab 等(2010)研究发现 T β 10 在颗粒细胞、卵丘细胞以及卵母细胞中表达,进一步研究发现其与卵母细胞膨胀以及孕酮分泌有关,值得注意的是在凋亡细胞中未检测到 T β 10 的存在,说明 T β 10 参与卵母细胞成熟过程但并不能引起细胞凋亡。

5 小结及展望

本文基于不同的研究模型,系统的阐述了 T β 10 的功能,该小分子在不同物种不同组织中具有不同的功能,参与细胞生物学、管腔形成、肿瘤发生以及早期器官发育等一系列过程,是一类重要的调控因子,对维持机体稳定具有重要的作用。但是,基于现有的研究模型的功能研究单一性,如肿瘤模型、鸡内囊绒毛膜模型、人脐静脉内皮细胞模型、裸鼠模型等,不能在一个模型中比较全面地揭示该分子的多种功能,现今,有一个正在兴起的新型优势研究模型—鹿茸。鹿茸作为一个复杂的别于低等动物胚芽再生的干细胞依赖性再生的哺乳动物器官,具有研究 T β 10 功能的突出优势,在我课题组的前期研究(数据未发表)中发现 T β 10 在鹿茸组织中高度表达,且在不同部位存在显著差异,因此,说明 T β 10 在鹿茸这一个独特器官中必然具有非常重要的作用,但关于其机理研究尚未见报道。鹿茸具有研究 T β 10 功能的显著优势主要表现在:(1)鹿茸在生长时期经历活跃的细胞增殖、生长、分裂以及凋亡行为;(2)鹿茸是一个含有丰富血管的器官,在生茸期,鹿茸血管伴随着鹿茸组织的快速生长;(3)鹿茸是研究肿瘤发生的一个潜在的优势模型,鹿茸细胞在组织和细胞水平具有许多肿瘤细胞的生物学特性,但却不发生癌变;(4)鹿茸发生的组织基础在鹿胚胎时期就已经开始发育,可以作为研究早期器官发育模型;(5)鹿茸作为一个软骨与骨质器官,其具有较易观察的膜内成骨和软骨内成骨过程,是一个研究成骨的天然优秀模型;(6)此外,在伤口愈合方面,鹿茸具有快速愈合硕大哺乳动物伤口且不留无伤疤的特性(Li et al., 2007; 2014; Li, 2012)。

T β 10 是现今兴起的一种治疗肿瘤的靶向因子,是一种管腔形成、早期器官发育研究对象,具有十分重要的理论及临床意义。鹿茸作为一个独特的研究模型,现有研究基础牢固,具有研究 T β 10 的强大优势,因此,在未来的很长一段时间内,依靠鹿茸这个新型优势研究模型,定能够对 T β 10 的功能及其作用机制有一个比较全面的了解,而 T β 10 功能的全面揭示将造福于人类。

作者贡献

张伟和褚文辉负责论文的撰写;路晓和董振负责论文的修改和核对;李春义负责论文修改。

致谢

感谢国家 863 计划(2011AA100603)和国家自然

科学基金(31170950)资助。

参考文献

- Anadón R., Rodríguez Moldes I., Carpintero P., Evangelatos G., Livianou E., Leondiadis L., Quintela I., Cerviño M.C., and Gómez-Márquez J., 2001, Differential expression of thymosins $\beta 4$ and $\beta 10$ during rat cerebellum postnatal development, *Brain Res.*, 894(2): 255-265
- Carpintero P., Anadón R., and Gómez-Márquez J., 1999, Expression of the thymosin beta10 gene in normal and Kainic acid-treated rat forebrain, *Brain Res. Mol. Brain Res.*, 70(1): 141-146
- Carpintero P., Franco del Amo F., Anadón R., and Gómez-Márquez J., 1996, Thymosin $\beta 10$ mRNA expression during early postimplantation mouse development, *FEBS Letters*, 394(1): 103-106
- Chen H.H., Sun L.Q., Lin W.R., He F.C., Zhang M., and Jiang Y., 2013, Identify the expression of vasopressin V1a receptor (V1aR) in mouse liver Kupffer cells and macrophages, *Jiyinzhexue Yu Yingyong Shengwuxue (Genomics and Applied Biology)*, 32(6): 719-724 (陈华海, 孙龙钦, 林巍然, 贺福初, 张明, 姜颖, 2013, 鉴定血管加压素受体(V1aR)在小鼠肝脏枯否细胞和巨噬细胞中的表达, 基因组学与应用生物学, 32(6): 719-724)
- Chiappetta G., Pentimalli F., Monaco M., Fedele M., Pasquinnelli R., Pierantoni G.M., Ribecco M.T., Santelli G., Califano D., Pezzullo L., and Fusco A., 2004, Thymosin beta-10 gene expression as a possible tool in diagnosis of thyroid neoplasias, *Oncol. Rep.*, 12(2): 239-243
- Fanni D., Gerosa C., Nemolato S., Locci A., Marinelli V., Cabras T., Messana I., Fanos V., Castagnola M., and Faa G., 2011, Thymosin beta 10 expression in developing human salivary glands, *Early Hum. Dev.*, 87(12): 779-783
- Fehér L.Z., Pocsay G., Krenács L., Zvara A., Bagdi E., Pocsay R., Lukács G., Györy F., Gazdag A., Tarkó E., and Puskás L.G., 2012, Amplification of thymosin Beta 10 and AKAP13 genes in metastatic and aggressive papillary thyroid carcinomas, *Pathol. Oncol. Res.*, 18(2): 449-458
- Gerosa C., Fanni D., Nemolato S., Locci A., Marinelli V., Cabras T., Messana I., Castagnola M., Monga G., Fanos V., and Faa G., 2010, Thymosin beta-10 expression in developing human kidney, *J. Maternal-Fetal Neonatal Med.*, 23(S3): 125-128
- Gu Y., Wang C., Wang Y., Qiu X., and Wang E., 2009, Expression of thymosin beta10 and its role in non-small cell lung cancer, *Hum. Pathol.*, 40(1): 117-124
- Gutiérrez-Pabello J.A., McMurray D.N., and Adams L.G., 2002, Upregulation of thymosin beta-10 by *Mycobacterium bovis* infection of bovine macrophages is associated with apoptosis, *Infection and Immunity*, 70(4): 2121-2127
- Hall A.K., 1995, Thymosin beta-10 accelerates apoptosis, *Cell Mol. Biol. Res.*, 41(3): 167-180
- Ka S.M., Rifai A., Chen J.H., Cheng C.W., Shui H.A., Lee H.S., Lin Y.F., Hsu L.F., and Chen A., 2006, Glomerular crescent-related biomarkers in a murine model of chronic graft versus host disease, *Nephrol. Dial. Transplant.*, 21(2): 288-298
- Kim Y.C., Kim B.G., and Lee J.H., 2012, Thymosin beta 10 expression driven by the human TERT promoter induces ovarian cancer-specific apoptosis through ROS production, *PLoS One*, 7(5): e35399
- Koutrafouris V., Leondiadis L., Avgoustakis K., Livianou E., Czarnecki J., Ithakissios D.S., and Evangelatos G.P., 2001, Effect of thymosin peptides on the chick chorioallantoic membrane angiogenesis model, *Biochimica et Biophysica Acta*, 1568(1): 60-66
- Lee S.H., Son M.J., Oh S.H., Rho S.B., Park K., Kim Y.J., Park M.S., and Lee J.H., 2005, Thymosin $\beta 10$ inhibits angiogenesis and tumor growth by interfering with Ras function, *Cancer Res.*, 65(1): 137-148
- Lee S.H., Zhang W., Choi J.J., Cho Y.S., Oh S.H., Kim J.W., Hu L., Xu J., Liu J., and Lee J.H., 2001, Overexpression of the thymosin beta-10 gene in human ovarian cancer cells disrupts F-actin stress fiber and leads to apoptosis, *Oncogene*, 20(46): 6700-6706
- Li C., 2012, Deer antler regeneration: a stem cell-based epimorphic process, *Birth Defects Research (Part C)*, 96(1): 51-62
- Li C., Stanton J.A., Robertson T.M., Suttie J.M., Sheard P.W., Harris A.J., and Clark D.E., 2007, Nerve growth factor mRNA expression in the regenerating antler tip of red deer (*Cervus elaphus*), *PLoS One*, 2(1): e148
- Li C., Yang F., and Sheppard A., 2009, Adult stem cells and mammalian epimorphic regeneration-insights from studying annual renewal of deer antlers, *Curr. Stem Cell Res. Ther.*, 4(3): 237-51
- Li C., Zhao H., Liu Z., and McMahon C., 2014, Deer antler-a novel model for studying organ regeneration in mammals, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 56: 111-122
- Li M., Zhang Y., Zhai Q., Feurino L.W., Fisher W.E., Chen C., and Yao Q., 2009, Thymosin beta 10 is aberrantly expressed in Pancreatic cancer and induces JNK activation, *Cancer Invest.*, 27(3): 251-256
- Lin S.C., and Marcelle M.B., 1991, Cloning and characterization of a testis-specific Thymosin p10 cDNA-expression in post-meiotic male germ cells, *The Journal of Biological Chemistry*, 266(35): 23347-23353
- Liu C.R., Ma C.S., Ning J.Y., You J.F., Liao S.L., and Zheng J., 2004, Thymosin beta10 expression and actin filament orga-

- nization in tumor cell lines with different metastatic potential, *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 33(1): 67-71
- Mu H., Ohashi R., Yang H., Wang X., Li M., Lin P., Yao Q., and Chen C., 2006, Thymosin beta10 inhibits cell migration and capillary-like tube formation of human coronary artery endothelial cells, *Cell Motil. Cytoskeleton*, 63(4): 222-230
- Nemolato S., Ekstrom J., Cabras T., Gerosa C., Fanni D., Di Felice E., Locci A., Messina I., Castagnola M., and Faa G., 2013, Immunoreactivity for thymosin beta 4 and thymosin beta 10 in the adult rat oro-gastro-intestinal tract, *European Journal of Histochemistry*, 57(2): e17
- Rho S.B., Chun T., Lee S.H., Park K., and Lee J.H., 2004, The interaction between E-tropomodulin and thymosin L-10 rescues tumor cells from thymosin L-10 mediated apoptosis by restoring actin architecture, *FEBS Letters*, 557(1-3): 57-63
- Salhab M., Papillier P., Perreau C., Guyader-Joly C., Dupont J., Mermillod P., and Uzbekova S., 2010, Thymosins b-4 and beta-10 are expressed in bovine ovarian follicles and upregulated in cumulus cells during meiotic maturation, *Reproduction, Fertility and Development*, 22(8): 1206-1221
- Shiotsuka M., Wada H., Kiyoshima T., Nagata K., Fujiwara H., Kihara M., Hasegawa K., Someya H., Takahashi I., and Sakai H., 2013, The expression and function of thymosin beta-10 in tooth germ development, *Int. J. Dev. Biol.*, 57(11-12): 873-883
- Sribenja S., Li M., Wongkham S., Wongkham C., Yao Q., and Chen C., 2009, Advances in thymosin beta10 research: differential expression, molecular mechanisms, and clinical implications in cancer and other conditions, *Cancer Invest.*, 27(10): 1016-22
- Sribenja S., Sawanyawisuth K., Kraiklang R., Wongkham C., Vaeteewoottacharn K., Obchoei S., Yao Q., Wongkham S., and Chen C., 2013, Suppression of thymosin β 10 increases cell migration and metastasis of cholangiocarcinoma, *BMC Cancer*, 13: 430
- Takano T., Hasegawa Y., Miyauchi A., Matsuzuka F., Yoshida H., Kuma K., and Amino N., 2002, Quantitative analysis of thymosin beta-10 messenger RNA in thyroid carcinomas, *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 32(7): 229-232
- Theunissen W., Fanni D., Nemolato S., Di Felice E., Cabras T., Gerosa C., Van Eyken P., Messina I., Castagnola M., and Faa G., 2014, Thymosin beta 4 and thymosin beta 10 expression in hepatocellular carcinoma, *European Journal of Histochemistry*, 58: 2242
- Tsuji M., Monkawa T., Yoshino J., Asai M., Fukuda S., Kawachi H., Shimizu F., Hayashi M., and Saruta T., 2006, Microarray analysis of a reversible model and an irreversible model of anti-Thy-1 nephritis, *Kidney Int.*, 69(6): 996-1004
- Vasile E., Tomita Y., Brown L.F., Kocher O., and Dvorak H.F., 2001, Differential expression of thymosin beta-10 by early-passage and senescent vascular endothelium is modulated by VPF/VEGF: evidence for senescent endothelial cells in vivo at sites of atherosclerosis, *The FASEB Journal*, 15(2): 458-466
- Viglietto G., Califano D., Bruni P., Baldassarre G., Vento M.T., Belletti B., Fedele M., Santelli G., Boccia A., Manzo G., Santoro M., and Fusco A., 1999, Regulation of thymosin b10 expression by TSH and other mitogenic signals in the thyroid gland and in cultured thyrocytes, *European Journal of Endocrinology*, 140(6): 597-607
- Voisin P.J., Pardue S., and Morrison-Bogorad M., 1995, Developmental characterization of thymosin beta 4 and beta 10 expression in enriched neuronal cultures from rat cerebella, *J. Neurochem.*, 64(1): 109-120
- Wang H., Jiang S., Zhang Y., Pan K., Xia J., and Chen M., 2014, High expression of thymosin beta 10 predicts poor prognosis for hepatocellular carcinoma after hepatectomy, *World Journal of Surgical Oncology*, 12: 226
- Yang F., Wang W., Li J., Haines S., Asher G., and Li C., 2011, Antler development was inhibited or stimulated by cryosurgery to periosteum or skin in a central antlerogenic region respectively, *J. Exp. Zool. B Mol. Dev. Evol.*, 316(5): 359-370
- Zhang T., Li X., Yu W., Yan Z., Zou H., and He X., 2009, Over expression of thymosin beta-10 inhibits VEGF mRNA expression, autocrine VEGF protein production, and tube formation in hypoxia-induced monkey choroid-retinal endothelial cells, *Ophthalmic Res.*, 41(1): 36-43