

Notch 与其他信号通路在肿瘤发生发展中的串话作用*

王 凯 综述, 姚 军[△] 审校(台州学院椒江校区医学院医学检验系, 浙江台州 318000)

【关键词】 Notch; 信号通路; 肿瘤; 串话作用; Wnt; NF- κ B

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.05.043 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)05-0592-03

Notch 通路处于复杂的多维调控网络之中,在细胞增殖、分化及凋亡中发挥着多种功能,是许多重要细胞信号通路的交汇点,不同类型 Notch 受体及配体在组织器官的发育过程中也起着不同作用。Notch 信号通路的活化和抑制与多种肿瘤的发生、发展有关,因此调节 Notch 信号通路可能是肿瘤治疗的一个新的靶点。1917 年 Notch 基因被首次发现,因其突变可造成果蝇的残翅,而命名为 Notch。Notch 信号通路是在胚胎发育中起调控作用的保守通路,Notch 在脊椎动物和非脊椎动物等许多物种中均有表达,对细胞分化、命运抉择、生长发育起着决定作用^[1]。Notch 信号通路既简单又复杂。说其简单,是因为 Notch 受体与配体结合后,活化的 Notch 受体从膜脱落下来,直接转至核内,与转录调节因子结合而激活靶基因,无需第二信使。说其复杂则因为有多种配体共同存在,激活 Notch 可激发多个信号通路;多种调节因素可通过不同机制调节 Notch 通路^[1]。

由于 Notch 在肿瘤发生、发展中的作用已有了较为充分的研究^[2]。很显然的是单独一个信号通路不足以决定特定细胞的命运。信号网络中一个信号通路通过影响其他信号通路各成分或调节成分的表达水平或活性,从而促成某一类型细胞的发育。这些不同的结果可能是由于不同的作用因子、靶基因,两条信号通路的相对强弱,及两条信号通路激活的相对时空性等综合作用所致。近年来一些研究证明 Notch 与其他信号通路之间存在广泛的串话作用。本文综述最新的文献资料,重点讨论 Notch 与其他信号通路(如 Wnt、Ras、NF- κ B 等)在肿瘤发生、发展中串话作用的可能机制。研究它们之间的串话作用与肿瘤发生、发展间的关系,对于揭示肿瘤发生、发展的分子生物学基础,为临床肿瘤治疗提供新的方法与途径。

1 Notch 与 Wnt 信号通路的串话作用

Wnt 与 Notch 信号通路是两条在多细胞动物中广泛存在且高度保守的信号转导通路。二者能够以不同的机制调控细胞的分化、增殖、迁移和黏附等诸多的生命过程,在胚胎发育、干细胞分化及肿瘤生长等方面发挥多样性的调控作用。许多研究已经证实这两条信号通路与一些肿瘤都有关^[2-3]。近年来一些研究发现,这两条通路在一些环节上存在一定的串话作用^[4-5],其中较为明确的机制主要有以下几个方面:(1) Wnt 蛋白可通过与一些亚型的 Notch 受体结合调控下游包括 *Drosophila frizzled 2* (Dfz2)、*patched*、*shaggy*、*hairy* 在内的多种基因的表达,其中 Dfz2 和 *Patched* 基因可对 Wnt 通路自身进行调解^[6];(2) *Dvl* (Dishevelled) 可通过与 NIC (Notch intracellular domain) 直接拮抗 Notch 通路^[7];(3) NIC 可增加 LEF 在一些启动子作用下的活化潜能^[8];(4) *Gsk3* 可磷酸化 NIC,阻止

其被蛋白酶体降解,延长其半衰期^[9];(5) CBF1 可促进一些编码 *Fz* (Frizzled) 基因的表达^[10]。除了通路间的直接交叉,它们之间还存在诸多的间接关联,例如两个通路中参与对 *cyclinD1* 和 *p21* 表达的调节^[11]。因此,在不同的细胞及组织背景中,Wnt 与 Notch 信号通路对肿瘤既可表现出促进作用,也可表现出抑制作用,即两条通路之间既相互协同,也相互拮抗。

2 Notch 与 Ras 相关信号通路的串话作用

2.1 Notch 与 Ras 信号通路的串话作用 Notch 与 Ras 信号通路通常起促进增殖而抑制分化的作用,但是在某些情况下也可促进多种细胞的分化^[12-13]。然而,Notch 在肿瘤发生中的作用是高度细胞特异性的,大多数报道指出,Notch 作为癌基因阻止肿瘤细胞分化^[12-13]。但近年的研究发现,Notch 信号也可以在固体肿瘤和恶性血液病具有有效的肿瘤抑制功能^[14]。Ras 作为癌基因为人们所熟知,在部分的恶性肿瘤中发现 Ras 存在激活及突变^[15],但并非所有的 Ras 均促进细胞转化及肿瘤形成,如 K-ras 与 N-ras 原癌基因有抑癌特性^[16]。

2.2 Notch 与 Ras 下游细胞外信号调节激酶/丝裂原活化蛋白激酶(ERK/MAPK)信号通路的串话作用 单独的 Notch 并不足以成为有效的癌基因,它必须同其他癌蛋白协作才能致细胞转化。Notch 所诱导的细胞转化需要 Ras 下游的 ERK/MAPK 的活化信号,Notch 信号同 Ras/MAPK 共同协作促进肿瘤的发生、发展。Notch 抑制剂 Deltex1 可抑制 Hras-1 诱导的鼠乳腺癌发生^[17]。癌基因 Ras 上调胞内 Notch1 的活性,而 Ras 依赖的转化特性可以通过抑制 Notch1 的表达而受到抑制^[17]。在对肺癌的研究中发现 Notch3 在 39% 的肺癌中表达,并同表皮生长因子(EGF)受体的表达呈正相关,活化的 Notch3 通过作用于 MAPK 磷酸酶 MKPs 和激活酪氨酸激酶受体本身调节 MAPK 的磷酸化^[18]。Notch 与 Ras 之间的相互关系可能归结于 Notch 受体与配体表达的上调。在头颈鳞癌 HNSCC 细胞中生长因子如肝细胞生长因子(HGF)、EGF 和转化生长因子- α (TGF- α) 通过 MAPK 通路激活 Notch 配体 Jagged1 的表达,触发邻近内皮细胞 Notch 的激活并促进血管样乳头状物形成^[19]。在 Ras 转化的人包皮成纤维细胞及胚胎肾上皮细胞中发现 Ras 可通过 p38 通路上调 Notch 的配体 Delta-1 及早老素 presenilin-1 表达,继而增强 Notch1 的表达水平及活性^[17,20-21]。

Notch 同 Ras 之间的协同作用并不仅仅体现在两者共同作用致肿瘤转化,在对小细胞肺癌(SCLC)的研究中,Sriuranpong 等^[22]的研究发现,Notch 在 SCLC 中能够使细胞终止于 G₁ 期而抑制肿瘤细胞生长,过度活化的 Notch1 减少 Hash1 的表达,并增加 ERK1/2 磷酸化水平,而在 SCLC 中磷酸化 ERK

的水平是同细胞周期中止相关的。因此,认为在 SCLC 中 Notch 与 Ras 可能共同发挥抑癌作用。另一方面,Ras 与 Notch 在肿瘤发生中也可能互相拮抗。显性负突变 Notch1 和 Notch2 基因的鼠胚胎 NIH3T3 细胞中,减弱 Notch 活性促进 FGF 的致转化作用,而 FGF 部分通过 Ras 作用^[23]。此外,激活的 MAPK 信号与失调的 Notch1 信号通路协同促进人类乳头状瘤病毒(HPV)驱动的宫颈癌的侵袭性^[24]。目前的研究直接说明在 Notch 与 Ras/MAPK 通路间存在联系,尽管对于 MAPK 通路中在哪个水平被激活及 Notch 的下游分子是哪个参与其中还不明了,阐明哺乳动物 Ras 与 Notch 信号通路之间的关系将会十分复杂。哺乳动物有 3 种 Ras 基因,并作用于多种 Raf 基因,以及通过不同的下游靶子如 PI3-kinase, Ral2 GDS 和 RASSF 等进一步传递信号。哺乳动物的 Notch 也有 4 种不同的基因(Notch1~4)。Ras 与 Notch 家族成员不同亚型有不同的调节方式或者通过各自的基因传导信号,信号通路之间的串话被不断扩大从而表现出不同的反应^[25]。

总之,当 Notch 或 Ras 信号通路失调,将出现胚胎的异常发育或缺陷,甚至早期夭折,以及将可能诱发细胞增殖、分化失控而发生肿瘤,当这两个信号通路在不同水平的串话异常时情况将更为复杂。Notch 与 Ras/MAPK 信号通路及其串话在胚胎发育学及肿瘤学中的研究将有助于监测先天性发育异常,设计阻断或激活特定靶点信号分子的新型抗癌药物等。

3 Notch 与 NF-κB 相关信号通路的串话作用

Notch 与核因子 κB(NF-κB) 的经典信号传导通路已有较充分的研究。然而,Notch 与 NF-κB 都有着各自的非经典通路,与其非经典通路及各自与其他信号通路的串话关系相比,经典通路的串话显得比较简单。因此 Notch 信号通路 with NF-κB 通路的串话关系显得较为复杂。

3.1 Notch 对 NF-κB 信号通路成员的转录调节 特定的基因转录水平往往是多种转录因子综合作用的结果。已发现某些 CSL 反应元件对 p100 启动子的转录激活作用。Notch 结合到 CSL 后将其激活为转录因子,而 p100 是 p52 的前体,通过这一效应 Notch 可增加 p52 前体的表达^[26]。考虑到 p100 的 κB 活性,最终结果很可能是 NF-κB 非经典通路受抑制。Cheng 等^[27] 的研究表明 Notch1 上调鼠骨髓造血前体细胞中 p50、p65、RelB、c-Rel 等 NF-κB 亚基的表达。通过这一效应,Notch1 调控 LPS 诱导的 B 细胞增殖及粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF) 诱导的树突状细胞增殖。此外,最近对人宫颈癌细胞株研究发现,Notch1 可与 IKK 信号复合体相互作用而刺激 NF-κB 活化,并且这种调节作用在细胞质和细胞核中同时存在^[28]。

3.2 NF-κB 对 Notch 信号通路成员的转录调节 迄今为止,这方面的报道较少。有研究发现 B 细胞中 NF-κB 可使 Notch 受体的配体之一 Jagged-1 转录上调^[5]。最近的研究同样显示,NF-κB 可与 Notch2 协同作用于边缘区 B 细胞发育过程中,NF-κB 作用于 Notch 的两个已知靶点 Hes-5 和 Deltex-1 的表达^[29]。

3.3 NF-κB 与 Notch 直接的相互作用 活性 Notch1(Notch1-NIC)具有 IκB 样活性,特别是对于 p50/p65 二聚体中的 p50 亚基,这种过度表达抑制 NF-κB 依赖的转录激活^[30]。而 Notch1-NIC 与 p50 可能的相互作用模式^[30],这一模式揭示在 Notch1-NIC 分子 N 端与 p50 相互作用的 1773~1881 位共计 109 个氨基酸残基区域,刚好与 RAM23 结构域重叠,而 RAM23 结构域正是 Notch 与 CSL 转录因子相互作用的区域。

这一发现提示,Notch1 分别与 NF-κB、CSL 的相互作用具有竞争性。这样就可以合理解释他们的研究结果:当以高表达量转染 Notch1 时,这种相互作用主要集中在核内,并对 NF-κB 产生抑制性效果。然而,最近的研究在证实 Notch1 与 p50 直接相互作用的同时,提出了与上面研究相反的推断:Palaga 等^[31] 研究表明,在鼠 T 细胞受体活化后伴随着 Notch1 对 NF-κB 的激活。然而,目前为止有关 Notch1 以外的 Notch 分子与 NF-κB 的直接相互作用还未见报道,其他 Notch 分子是否具有相似的作用仍不清楚。

在肿瘤生物学领域,Notch 与 NF-κB 均已成为重要的治疗靶点。如果在动物模型上取得的实验成果能够应用于人类相应疾病中,以这两大信号通路靶点的结合作为某些肿瘤的治疗手段,将可能明显提高肿瘤治疗的效果。

4 展 望

目前的研究发现 Notch 信号通路 with NF-κB、RAS/MAPK 信号通路和 Wntless/Wnt 信号通路都存在广泛的串话作用,但是与其他通路的关系还有待于进一步研究。就 Notch 信号通路本身来讲,其配体类型较多,但相关配体的功能尚不清楚,通路的组成成分复杂多样,除了已经证实的几种重要组分外,一些新的组分有待于在基因水平和蛋白水平对其深入研究。此外,在实际应用中,Notch 信号通路影响肿瘤发生、发展的详尽机制还尚未阐明。通过对多物种中 Notch 信号通路的调控机制进行遗传学和分子生物化学方面的研究,将有利于进一步认识该通路的功能和作用,为肿瘤的预防和治疗提供帮助,给科研及临床治疗等领域提供更多理论依据。

参考文献

- [1] Borggreffe T, Oswald F. The Notch signaling pathway: transcriptional regulation at Notch target genes [J]. Cell Mol Life Sci, 2009, 66(10): 1631-1646.
- [2] Purow B. Notch inhibition as a promising new approach to cancer therapy [J]. Adv Exp Med Biol, 2012, 727: 305-319.
- [3] Polakis P. Wnt signaling in cancer [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2012, 4(5): a008052.
- [4] Guo S, Liu M, Gonzalez-Perez RR. Role of Notch and its oncogenic signaling crosstalk in breast cancer [J]. Biochim Biophys Acta, 2011, 1815(2): 197-213.
- [5] Ungerback J, Elander N, Grünberg J, et al. The Notch-2 gene is regulated by Wnt signaling in cultured colorectal cancer cells [J]. PLoS One, 2011, 6(3): e17957.
- [6] Hurlbut GD, Kankel MW, Lake RJ, et al. Crossing paths with Notch in the hyper-network [J]. Curr Opin Cell Biol, 2007, 19(2): 166-175.
- [7] Hansson EM, Lendahl U, Chapman G. Notch signaling in development and disease [J]. Semin Cancer Biol, 2004, 14(5): 320-328.
- [8] Ayyanan A, Civenni G, Ciarloni L, et al. Increased Wnt signaling triggers oncogenic conversion of human breast epithelial cells by a Notch-dependent mechanism [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(10): 3799-3804.
- [9] Foltz DR, Santiago MC, Berechid BE, et al. Glycogen synthase kinase-3beta modulates notch signaling and stability [J]. Curr Biol, 2002, 12(12): 1006-1011.

- [10] Zhou J, Cheng P, Youn JI, et al. Notch and wingless signaling cooperate in regulation of dendritic cell differentiation [J]. *Immunity*, 2009, 30(6): 845-859.
- [11] Sengupta A, Banerjee D, Chandra S, et al. Deregulation and cross talk among Sonic hedgehog, Wnt, Hox and Notch signaling in chronic myeloid leukemia progression [J]. *Leukemia*, 2007, 21(5): 949-955.
- [12] Sahlgren C, Lendahl U. Notch signaling and its integration with other signaling mechanisms [J]. *Regen Med*, 2006, 1(2): 195-205.
- [13] De La O JP, Murtaugh LC. Notch and Kras in pancreatic cancer: at the crossroads of mutation, differentiation and signaling [J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(12): 1860-1864.
- [14] Lobry C, Oh P, Aifantis I. Oncogenic and tumor suppressor functions of Notch in cancer: it's NOTCH what you think [J]. *J Exp Med*, 2011, 208(10): 1931-1935.
- [15] Pylayeva-Gupta Y, Grabocka E, Bar-Sagi D. RAS oncogenes: weaving a tumorigenic web [J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(11): 761-774.
- [16] James RM, Arends MJ, Plowman SJ, et al. K-ras proto-oncogene exhibits tumor suppressor activity as its absence promotes tumorigenesis in murine teratomas [J]. *Mol Cancer Res*, 2003, 1(11): 820-825.
- [17] Weijzen S, Rizzo P, Braid M, et al. Activation of Notch-1 signaling maintains the neoplastic phenotype in human Ras-transformed cells [J]. *Nat Med*, 2002, 8(9): 979-986.
- [18] Haruki N, Kawaguchi KS, Eichenberger S, et al. Dominant-negative Notch3 receptor inhibits mitogen-activated protein kinase pathway and the growth of human lung cancers [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(9): 3555-3561.
- [19] Kenney AM, Cole MD, Rowitch DH. Nmyc upregulation by sonic hedgehog signaling promotes proliferation in developing cerebellar granule neuron precursors [J]. *Development*, 2003, 130(1): 15-28.
- [20] Sundaram MV. The love-hate relationship between Ras and Notch [J]. *Genes Dev*, 2005, 19(16): 1825-1839.
- [21] Zeng Q, Li S, Chepeha DB, et al. Crosstalk between tumor and endothelial cells promotes tumor angiogenesis by MAPK activation of Notch signaling [J]. *Cancer Cell*, 2005, 8(1): 13-23.
- [22] Sriuranpong V, Borges MW, Ravi RK, et al. Notch signaling induces cell cycle arrest in small cell lung cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(7): 3200-3205.
- [23] Hardy KM, Yatskievych TA, Konieczka J, et al. FGF signalling through RAS/MAPK and PI3K pathways regulates cell movement and gene expression in the chicken primitive streak without affecting E-cadherin expression [J]. *BMC Dev Biol*, 2011, 11: 20.
- [24] Chakrabarti O, Veeraraghavalu K, Tergaonkar V, et al. Human papillomavirus type 16 E6 amino acid 83 variants enhance E6-mediated MAPK signaling and differentially regulate tumorigenesis by notch signaling and oncogenic Ras [J]. *J Virol*, 2004, 78(11): 5934-5945.
- [25] Hurlbut GD, Kankel MW, Artavanis-Tsakonas S. Nodal points and complexity of Notch-Ras signal integration [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(7): 2218-2223.
- [26] Schwarzer R, Dörken B, Jundt F. Notch is an essential upstream regulator of NF- κ B and is relevant for survival of Hodgkin and Reed-Sternberg cells [J]. *Leukemia*, 2012, 26(4): 806-813.
- [27] Cheng P, Zlobin A, Volgina V, et al. Notch-1 regulates NF-kappaB activity in hemopoietic progenitor cells [J]. *J Immunol*, 2001, 167(8): 4458-4467.
- [28] Song LL, Peng Y, Yun J, et al. Notch-1 associates with IKKalpha and regulates IKK activity in cervical cancer cells [J]. *Oncogene*, 2008, 27(44): 5833-5844.
- [29] Moran ST, Cariappa A, Liu H, et al. Synergism between NF-kappa B1/p50 and Notch2 during the development of marginal zone B lymphocytes [J]. *J Immunol*, 2007, 179(1): 195-200.
- [30] Wang J, Shelly L, Miele L, et al. Human Notch-1 inhibits NF-kappa B activity in the nucleus through a direct interaction involving a novel domain [J]. *J Immunol*, 2001, 167(1): 289-295.
- [31] Palaga T, Miele L, Golde TE, et al. TCR-mediated Notch signaling regulates proliferation and IFN-gamma production in peripheral T cells [J]. *J Immunol*, 2003, 171(6): 3019-3024.

(收稿日期: 2012-08-18 修回日期: 2012-10-29)

妊娠期胆汁淤积症对胎儿影响的研究进展

毛英¹, 韩叶¹, 兰侠¹综述, 李力²审校(1. 重庆市巴南区第二人民医院产科 400054; 2. 第三军医大学大坪医院野战外科研究所妇产科中心, 重庆 400042)

【关键词】 妊娠期胆汁淤积症; 胆汁酸; 心脏; 内分泌; 肺脏

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2013. 05. 044 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)05-0594-02

妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)是一种特发于妊娠中、晚期特发的疾病,其病因及发病机制迄今不明。它以妊娠期出现皮肤瘙痒及肝内胆汁淤积的血液生化指标异常为特点,发病率为0.8%~12.0%,有明显的种族和地域差异^[1]。ICP是孕妇

的一种妊娠并发症,其病因及发病机制迄今不明。但对围产儿有严重的不良影响,可导致早产、羊水胎粪污染,难以预测的胎死宫内及新生儿窒息等,增加围产儿患病率及病死率,导致剖宫产率上升^[1]。现就近几年来ICP对胎儿影响的研究进展综