doi: 10.3969/j.issn1008-0392.2012.06.030

·综　　述·

Notch信号通路在肿瘤发生发展中的作用

顾　盼　综述，易祥华　审校
(同济大学附属同济医院病理科，上海　200065)

【摘要】Notch是一类广泛存在于动物细胞表面且高度保守的受体蛋白，对细胞的生物学活性起着重要的作用，包括介导细胞与细胞之间局部信号的传递以及相应信号的级联反应，调控细胞的增殖、分化及凋亡等。目前对Notch的研究发现，Notch信号通路与肿瘤的发生发展有密切联系，在部分肿瘤中起着促癌作用，如乳腺癌、小细胞性肺癌及黑色素瘤等；而在另外一部分肿瘤中起着抑癌作用，如非小细胞性肺癌、皮肤癌等。本研究对Notch信号通路生物学特性以及其对肿瘤促癌和抑癌作用机制的研究现状作一综述。

【关键词】Notch信号通路；肿瘤；促肿瘤；抑肿瘤
【中图分类号】R 73　【文献标志码】A　【文章编号】1008-0392(2012)06-0126-05

The role of Notch signaling pathway in the development of cancer

GU Pan, YI Xiang-hua
(Dept. of Pathology, Tongji Hospital, Tongji University, Shanghai 200065, China)

【Abstract】Notch pathway is highly conservative and exists extensively in a variety of animals. It plays a crucial role in the biological activities of cells, including meditated cell-to-cell communication and reaction in relevant signaling pathway, regulation of proliferation, differentiation and apoptosis. Recent research of Notch has revealed that there is a close connection between Notch signaling and cancers. Notch signal not only plays a role in the promotion of some cancers such as breast cancer, small cell lung carcinoma and melanoma, but also in suppression of other cancers like non-small cell lung carcinoma and skin cancer. This article reviews the characterization of Notch signal, specially in its promotion and suppression effect on individual cancers.

【Key words】 Notch signaling pathway; tumor; promotion of cancer; suppression of cancer

1　Notch信号通路的生物学特性

1.1　Notch信号通路组成

Notch信号通路由受体、配体以及细胞内效应分子CSL蛋白所组成[1]，CSL为三种转录因子的缩写分别为脊椎动物中的CBF-1、果蝇中的SuH(Suppressor of Hairless)以及线虫中Lag-1。

Notch受体是一个单次Ⅰ型跨膜蛋白，主要由胞

收稿日期：2012-08-03
作者简介：顾　盼(1987—)，女，硕士研究生. E-mail: gupanjiayou@sina.com
基金项目：上海市科学技术委员会科研基金(034119868)；上海市科学技术委员会医学重点科研基金(09411951600)
通信作者：易祥华. E-mail: yixhxf@yahoo.com.cn

外部分及胞内部分组成。胞外部分包含36个表皮生长因子样重复序列(tandem epidermal growth factor-like repeats´EGFR)和三个富含半胱氨酸的LNR-12重复序列,EGFR重复序列是与配体集合的关键部位,LNR重复序列能促进与配体结合后的蛋白二聚化。胞内部分含多个功能结构区域: 从近包膜处向胞内依次为一个RAM23(RBP-J kappa associated molecular)区域、6个锚蛋白(cdc10/ankyrin,ANK)重复序列、二个核定位序列NSL(NSL1、NSL2)和一个C末端的PEST序列[2]。RAM结构域是与CSL结合的区域,PEST结构区域与Notch蛋白降解有关[3]。在哺乳动物中Notch的受体可以分成Notch1-4四种类型。

Notch的配体同样是I型跨膜蛋白,果蝇中Notch受体为Delta和Serrate,线虫中为Lag2,故Notch配体又被成为DSL蛋白[4]。目前发现人类的Notch配体种类有Delta-like1,3和4(或Dll1、3和4,与Delta同源)以及Jagged 1、2(与Serrate同源)。Delta的胞外序列包含一个N端DSL区域和数目不等的EGFR重复序列,DSL区域是调控特异性结合Notch受体的区域。Jagged1、2的胞外区同样含有以上两个区域,同时Jagged配体还含有一个半胱氨酸富集区域CR(cysteine-rich),而Delta配体无此区域。

细胞内效应因子CSL为转录因子,能识别并结合特定的DNA序列(GTGGGAA,位于Notch诱导基因的启动子上),从而诱导相关基因的表达。Notch信号的靶基因多为碱性螺旋-环-螺旋类转录因子(basic helix-loop-helix,bHLH),它们又调节其他与细胞分化直接相关的基因的转录,如哺乳动物中的HES1/5(hairy/enhancer of split1/5)等[5]。

1.2　Notch信号通路的作用机制

Notch受体被合成为单次前提蛋白,它高尔基体里被弗林样转化酶(Furin-like covertase)剪切成两段,并由边缘糖基转移酶(Fringe glycosyltransferases)介导在EGFR重复序列上加上*n*-乙酰氨基葡萄糖(N-acetylglucosamine),然后被转运到细胞表面以异质二聚体形式表达。被弗林样转化酶修饰过的Notch受体不能与Jagged配体结合激活信号通路,而可与Delta配体结合。

当Notch配体与受体结合后,Notch受体相继发生2次蛋白水解。第一次水解发生在细胞外靠近跨膜区(TM,transmembrane)由金属蛋白酶肿瘤坏死因子α转化酶(TACE,metalloprotease tumor necrosis factor-α-converting enzyme)介导切割为2个片段,水解下的胞外区被配体表达细胞内吞。第二次水解发生在跨膜区(TM),由一个多蛋白复合物介导,其包含早老素(presenilins)、Nicastrin、APH1、PEN2和γ-分泌酶。第二次水解后,Notch受体细胞内区域(NICD)被水解下并转移至细胞核内,并与下游的转录因子CSL结合,构成转录活化复合体从而启动转录。在NICN缺失的情况下,CSL表现为转录抑制状态,与NICN结合后,CSL被激活并开始转录。通过CSL与转录抑制因子CoR(corepressors)解离与此同时与共激活物CoA(coactivators)以及MAML1(mastermind-like)蛋白结合构成转录活化复合体从而启动转录。近年来,有报道指出还存在一种CSL非依赖的Notch信号激活途径,机制尚未研究清楚。Notch信号转导的特点是不需要第二信使和蛋白激酶的参与,可以直接接受临近细胞的信号并传递到细胞核,从而激活相关转录因子的表达,此种方式虽不能放大信号,但对于细胞分化起始过程起到了精确调控的作用[6]。

2　Notch信号通路与肿瘤的关系

2.1　Notch信号通路与乳腺癌

异常的Notch信号通路在实体瘤中,被发现有促癌作用最早的数据与小鼠乳腺癌肿瘤病毒(mouse mammary tumor virus,MMTV)有关。MMTV的插入导致转录出一个缩短且缺少大部分胞外段的Notch4。转基因小鼠表达Notch4/int3基因编码出来的缩短版Notch4活化形式被证明是异常的Notch信号通路导致乳腺癌发生发展的主要原因同时Notch4基因已被证明涉及正常乳腺的发育[7]。目前,被激活的Notch2在正常乳腺上皮细胞中的作用还没有被报道过[8]。最近发现[9],在乳腺癌细胞中,用稳定的发卡结构干扰降低Notch3表达后可以降低由成骨细胞和转化生长因子(transforming growth factor,TGF-β1)介导的细胞转移。这些结果表明敲掉Notch3可以作为一个减少乳腺癌骨转移的机制。又由于小鼠的Notch1和Notch2是其本身乳腺瘤病毒(MMTV病毒)插入和

重组的靶位点,该位点的突变可以促进上皮乳头状瘤的发生。另外,乳房上皮细胞持续激活 Notch4 的表达能抑制上皮细胞分化从而导致该组织肿瘤的产生。这些数据都说明了 Notch 家族的信号通路的确在乳癌的发生过程中起作用,但是在正常乳腺发育中的作用还并不是很清晰,需要进一步的研究。

在上述的 Notch 信号在癌症发生的机制,Notch 在乳腺癌中促癌的作用。然而 Notch 信号就像一把双刃剑,在一些组织中 Notch 却通过促进细胞分化对一些癌症有抑制作用。肺癌及皮肤癌是 Notch 抑癌作用的两个显著例子。

2.2 Notch 信号通路与肺癌

在肺癌中,Notch 被认为与具有典型神经内分泌表征的小细胞肺癌(small cell lung cancer,SCLC)致病机理有关。与乳腺癌相同,Notch 信号通路在正常肺组织的发育以及癌变过程中均有作用。在人胚胎细胞发育过程中,肺神经内分泌细胞(PNEC)选择性地表达一种高度保守的 bHLH 蛋白,其与 Achaete-scute homologue-1(ASH1),其促进 NE 细胞分化。在此过程中,Notch 信号途径通过激活 HES 基因来控制肺上皮细胞的命运,HES 基因是抑制 NE 细胞分化过程中所必须的 ASH1 蛋白表达的基因。人类 ASH1 基因(hASH1)在多数 SCLC 细胞株中高表达,但在 NSCLC 细胞中却几乎不见。SCLC 的发展与一条特异的通路上调有关,而该路径在正常情况下是被 Notch 信号所抵抗的,在 SCLC 细胞实验中,过表达的 ICN1 或 ICN2 可以使细胞周期依赖激酶抑制剂(CDKI,cyclin-dependent kinase inhibitors) $p21^{Cip1}$ 和 $p21^{Kip1}$ 表达上调,从而使细胞停滞在 GI 期,证明 Notch 信号抑制了 hASH1 基因表达[10]。因此,Notch 信号对于 SCLC 的产生有抵抗和抑制作用。

但是 Notch 的激活相反又加速了非小细胞肿瘤(non-small cell lung carcinoma,NSCLC)的生长。在 NSCLC 中,包括肺腺癌、鳞状细胞癌、大细胞未分化癌、细支气管肺泡癌,都含有 HES1 的高表达[11]。Sriuranpong. V 等研究表明,一个关于染色体 19 号的平衡易位被用来鉴别那些 NSCLC 患者,而这些患者则表现为具有反常的高水平 Notch3 表达,以及伴随有 HES 系列 Notch 上流靶向基因 Notch3 的过表达[12]。Westhoff B 等人证明,Notch 信号在 1/3 的 NSCLC 中发生了变异,而 NSCLC 又是肺癌致死的关键因素。NUMB 表达的缺失和 Notch1 基因的杂合突变作为 Notch 信号变异的两个主要特征,使得 Notch 信号的变异导致最终癌症的发生[13]。

2.3 Notch 信号与皮肤恶性肿瘤

异常的 Notch 信号能够导致皮肤癌的发生。在体外实验中,无论是对人类或是小鼠角质细胞,Notch 信号诱导了其细胞分化,进而细胞分裂周期停滞。那些 Notch1 缺陷的动物很自然的就生长出高度血管化的基底细胞癌类似肿瘤。这是因为在小鼠皮肤中由于 Notch1 缺陷而导致了 Gli2 的过度表达,其中 Gli2 则是在调节脊椎动物器官发育中起关键作用的音猬因子(Shh)路径的下游组成成分[14]。因此,Notch1 在 Notch 信号家族抑癌功能中起到主要作用。另一方面,化学诱癌实验结果证明 Notch1 缺陷的皮肤更容易生成皮肤癌。从分子学的角度上分析,Notch 信号导致的皮肤癌的发病机制是多样性的,并且至今仍未被完全解释完全。

黑素瘤是皮肤恶性肿瘤中致死率最高的恶性肿瘤。黑素瘤的产生是由于存在表皮基底层的黑色素细胞的转化,并且最终分散到表皮的黑色素单元。微列阵(Microarray)技术研究表明黑素瘤的生长与 Notch 活化有关,相比于痣以及普通黑色素细胞,Notch2 mRNA 在高侵略性的黑素瘤细胞系中过表答。在有高侵略性黑素瘤细胞中 Jagged-2 mRNA 表达上调。γ-分泌酶,作为一种 Notch 信号通路中重要酶,它的抑制能导致黑素瘤细胞凋亡,但对普通黑色素细胞无影响,这说明 Notch 信号通路对于黑素瘤细胞的存活非常必要。另外,针对一系列良性和恶性的黑色素细胞性病变中对 Notch 通路的研究发现,Notch 通路的激活对于黑色素瘤生长具有重大意义,并且 Notch 信号的上调还能维持黑素瘤的发展。Notch 作为一种抗细胞凋亡的信号,在黑素瘤中起促癌作用[15]。

此外,目前有研究发现 Notch 信号通路与很多其他信号通路在肿瘤的发生发展中有交叉作用,如:与 Wnt 信号通路在肺癌、皮肤癌、乳腺癌等多种肿瘤中有交叉作用对肿瘤细胞的生长、转移、侵袭、血管再生和新城代谢等都起着重要的作用[16];另外,活化的 Notch1 也参与了 NSCLC 吉非替尼靶向治疗

获得性耐药的发生机制; 其与 PI3K 信号通路及 MAPK 信号通路也存在串活作用,并可能与 NSCLC 吉非替尼的原发性耐药有关[17-18]。鉴于 Notch 最近信号通路与肿瘤的关系如此密切,有研究将 Notch 作为新的靶向治疗的位点用来抗癌,γ-分泌酶抑制剂(Gamma-Secretase Inhibitor,GSI) 作为 Notch 的抑制剂已进行了大量的实验,GSI MK-0572 已进行了一期的临床实验取得了一定的效果,现仍有其他种类的 Notch 抑制剂正在被研究,期待有朝一日可以投入临床为癌症病人带来新的希望。

3 展　望

由于 Notch 信号通路在正常组织发育及在肿瘤发生发展中都起着很重要的作用,随着研究的广泛进展,对了解 Notch 也越来越深入: 已清楚了哺乳动物中 Notch 受体与配体的基本构型及其与在于昆虫或其他动物体内的 Notch 受体或配体的异同; Notch 信号通路的一种激活途径(即 CSL 依赖途径)、传递方式以及作用基因等,同时发现 Notch 与部分肿瘤有密切的关系并在不同的肿瘤中起不同的作用等等。除此之外仍存在一些未解决的问题,比如: Notch 本身受体及配体类型较多,相关配体的作用尚不完全清楚; 另外在 Notch 信号通路激活过程中,存在的 CSL 非依赖途径其机制及激活传导过程尚未完全阐明; Notch 与更多的肿瘤的关系以及在肿瘤的发生发展中 Notch 与其他信号通路的相互作用的机制也尚未完全阐明,还有待日后对其的深入研究和探讨等等。

在实际临床中,Notch 与肿瘤的抗药性相关,研究发现 Notch 信号通路促进肿瘤干细胞的形成和上皮间质化,它们都与肿瘤的抗药性密切相关[19],其机制仍需进一步研究并为以后肿瘤耐药性研究做出新的贡献。Notch 与肿瘤的转移和侵袭能力也有密切的关系。今后对于 Notch 通路的研究应该有以下几个方面: 首先,逐步完善对 Notch 信号生物学特性、在肿瘤中的作用以及 Notch 与其他信号通路的相互作用等的研究; 另外,Notch 与肿瘤的转移、侵袭的关系,与肿瘤化疗药物的耐药机理、与肿瘤基因靶向治疗等都具有很大的研究前景。由于 Wnt 信号通路与 EGFR 信号通路在 NSCLC 中有串活[20],并参与 NSCLC 吉非替尼耐药机制,而 Notch 与 Wnt 信号通路存在串活,因此是否 Notch 也参与了 NSCLC 吉非替尼的耐药作用等等。这些都是临床上急待解决的问题。通过对 Notch 的遗传学及分子生物学的进一步研究,将有助于在科研上及临床上对疾病的发生、发展及治疗和预防上提供更多的参考,在实践中发挥最大的作用并获得最大的价值。

【参考文献】

[1] 丁涛,郭雪君,顾问,等. 哮喘大鼠肺 CD4⁺T 细胞 Notch1 基因启动子甲基化的研究[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2011,10(5): 446-450.

[2] 孙丽哲,侯林. Notch 的结构、功能和相关信号通路[J]. 中国细胞生物学学报,2010,32(6): 914-921.

[3] 何晓彬,赖敏. Notch 信号转导途径在胃癌发生发展中作用的研究进展[J]. 四川医学,2011,32(11): 1835-1837.

[4] 王利祥,华子春. Notch 信号通路研究进展[J]. Chin Med Biotechnol, 2009, 4(3): 224-226.

[5] Suruchi M, Deepa S, Devaveena D, et al. Cooperation of Notch and Ras/MAPK signaling pathways in hunman breast carcinogenesis[J]. Mol Can, 2009, 8: 128.

[6] 李宝园,丰玲,王雁春,等. Notch 信号传导相关分子的构成、激活与调节[J]. 中华神经医学杂志,2009,8(6): 633-635.

[7] Harrison H, Farnie G, Howell SJ, et al. Regulation of breast cancer stem cell activity by signaling through the Notch4 receptor[J]. Cancer Res, 2010, 70: 709-718.

[8] Guo Shan-chun, Liu Ming-li, Ruben R, et al. Role of notch and its oncogenic signaling crosstalk in breast cancer[J]. Biochim Biophys Acta, 2011,1815(2): 197-213.

[9] Zhang Z, Wang H, Ikeda S, et al. Notch3 in human breast cancer cell lines regulates osteoblast-cancer cell interactions and osteolytic bone metastasis[J]. Am J Pathol,2010, 177: 1457-1469.

[10] Collins BJ, Kleeberger W, Ball DW. Notch in lung development and lung cancer[J]. Semin Cancer Biol, 2004, 14: 357-364.

[11] 姜昕,周建华. Notch 信号通路及其在肺癌发生在的作用[J]. 中南大学湘雅医学院、国际病理科学与临床杂志,2007,27(3): 231-234.

[12] Sriuranpong V, Borges MW, Ravi RK, et al. Notch signaling induces cell cycle arrest in small cell lung cancer cells [J]. Cancer Research, 2001, 61(7): 3200-3205.

[13] Westhoff B, Colaluca IN, D'Ario G, et al. Alterations of the notch pathway in lung cancer [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106: 22293-22298.

[14] Nguyen BC, Lefort K, Mandinova A, et al. Cross-regulation between Notch and p63 in keratinocyte commitment to differentiation [J]. Genes Dev, 2006, 20: 1028-1042.

[15] 赵渊源,李传燕. Wnt与Notch信号通路的串活与肿瘤发生发展的关系 [J]. 国际病理学与临床杂志, 2010,30(3): 255-259.

[16] Mian Xie, Li Zhang, Chao-sheng He, et al. Activation of Notch enhances epithelial-mesenchymal transition in gefitinib-acquired resistant lung cancer cells. [J]. J Cellular Bio, 2012, 113: 1501-1513.

[17] Peter SH, Pasi AJ, Bruce EJ. Resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15: 7502-7509.

[18] Park JT, Chen X, Tropè CG, et al. Notch3 overexpression is related to the recurrence of ovarian cancer and confers resistance to carboplatin [J]. Am J Pathol, 2010, 177(3): 1087-1094.

[19] 方霞,易祥华. Wnt/β-catenin和EGFR信号通路在非小细胞肺癌发生发展中的作用 [J]. 同济大学学报: 医学版, 2012, 33(1): 105-109.

[20] Benjamin P. Notch inhibitor as a promising new approach to cancer therapy [J]. Adv Exp Med biol, 2012, 727: 305-309.

(上接第125页)

积极防治囊袋感染、重新包埋电极固然是本病例成功处置的策略,但如果在初次手术时就能够深置电极并逐层缝紧皮下组织、认真做好起搏器术后的随访工作并努力提高患者随访的依从性、一旦发现电极外露能够早期给予短期的激素治疗,电极裸露1~2次后将能够将起搏器深埋至胸大肌下方并同步深置电极,患者起搏器术后电极局部皮肤多次破溃甚或电极裸露的情况或许可以减轻甚或避免,教训深刻,值得反思,对大家也有一定的借鉴作用。

【参考文献】

[1] 中华医学会心电生理和起搏分会. 心脏再同步治疗慢性心力衰竭的建议 [J]. 中华心律失常学杂志, 2006,10(2): 90-102.

[2] Viola GM, Awan LL, Ostrosky ZL, et al. Infections of cardiac implantable electronic devices: a retrospective multicenter observational study [J]. Medicine (Baltimore), 2012, 91(3): 123-130.

[3] Boulé S, Marquié C, Vanesson BC, et al. Clopidogrel increases bleeding complications in patients undergoing heart rhythm device procedures [J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2012, 35(5): 605-611.

[4] 周可,侯磊,仓彦,等. 心脏永久起搏器并发症分析 [J]. 同济大学学报: 医学版, 2004, 25(1): 61-62.

[5] Santarpia G, Sarubbi B, D'alto M, et al. Extrusion of the device: a rare complication of the pacemaker implantation [J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2008, 9(12): 1271-273.

[6] Oprea ML, Schnöring H, Sachweh JS, et al. Allergy to pacemaker silicone compounds: recognition and surgical management [J]. Ann Thorac Surg, 2009, 87(4): 1275-1277.