

- 10618
- 9 Varvel NH, Bhaskar K, Patil AR, *et al.* Abeta oligomers induce neuronal cell cycle events in Alzheimer's disease[J]. J Neurosci, 2008, 43:10786 - 10793
 - 10 Liu K, Li L, Nissson PE, *et al.* Neoplastic transformation and tumorigenesis associated with sam68 protein deficiency in cultured murine fibroblasts[J]. J Biol Chem, 2000, 275:40195 - 40201
 - 11 Ittner A, Ke YD, Eersel J, *et al.* Brief update on different roles of tau in neurodegeneration[J]. IUBMB Life, 2011, 7:495 - 502
 - 12 Johson GV, Stoothoff WH. Tau phosphorylation in neuronal cell function and dysfunction [J]. J Cell Sci, 2004, 117:5721 - 5729
 - 13 Liu F, Grunke - bal I, Iqbal K, *et al.* Dephosphorylation of tau by protein phosphatase 5: impairment in Alzheimer's disease [J]. J Biol Chem, 2005, 280:1790 - 1796
 - 14 Liu F, Grunke - bal I, Iqbal K, *et al.* Truncation and activation of calcineurin a by calpain1 in Alzheimer's disease brain [J]. J Biol Chem, 2005, 280:37755 - 37762
 - 15 López - Tobón A, Castro - Álvarez JF, Piedrahita D, *et al.* Silencing of CDK5 as potential therapy for Alzheimer's disease [J]. Rev Neurosci, 2011, 2:143 - 152
 - 16 Liu F, Grunke - bal I, Iqbal K, *et al.* Contributions of protein phosphatases PP1, PP2A PP2B and PP5 to the regulation of tau phosphorylation [J]. Eur J Neurosci, 2005, 22:1942 - 1950
 - 17 Gilot D, Giudicelli F, Lagadic - Gossman D, *et al.* Akti - 1/2, an allosteric inhibitor of Akt 1 and 2, efficiently inhibits CaMKI α activity and arylhydrocarbon receptor pathway [J]. Chem Biol Interact, 2010, 3:546 - 52
 - 18 Pei JJ, Gong CX, An WL, *et al.* Okad acid induced Inhibition of protein phosphatase 2A produces activation of mitogen activated protein kinases ERK1/2 MEK1/2, AND P70S6, Similar to that in Alzheimer's disease [J]. Am J Pathol, 2003, 163:845 - 858
 - 19 Vogel SR, Schuck T, Tro - janowski JQ, *et al.* PP2A mRNA expression is quantitatively decreased in Alzheimer's disease hippocampus [J]. Exp Neurol, 2001, 168:402 - 412
 - 20 Zhu WL, Shi HS, Wang SJ, *et al.* Increased Cdk5/p35 activity in the dentate gyrus mediates depressive - like behaviour in rats [J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2011, 20:1 - 15
 - 21 Chakrabarty P, Ceballos - Diaz C, Beccard A, *et al.* IFN - gamma promotes complement expression and attenuates amyloid plaque deposition in amyloid beta precursor protein transgenic mice [J]. J Immunol, 2010, 9:5333 - 5343
 - 22 Alonso Adel C, Li B, Grundke - Iqbal I, *et al.* Polymerization of hyperphosphorylated tau into filaments its inhibitory activity [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103:8864 - 8869
 - 23 Xiao A, Dai J. Axonal leakage is a key Neuropathological change in Alzheimer's disease [J]. Acta Med Univ Sci Technol H uazhong, 2006, 35(2):277 - 278
 - 24 王茜 戴甲培. 轴突病变, 轴突转运障碍与阿尔茨海默病 [J]. 中南民族大学学报, 2006, 25(4):27 - 30
 - 25 Syring C, Drögemüller C, Oevermann A, *et al.* Degenerative axonopathy in a Tyrolean grey calf [J]. J Vet Intern Med, 2010, 24(6):1519 - 1523

(收稿:2011-06-25)

(修回:2011-06-28)

脑胶质瘤细胞信号转导通路及其串话机制的研究进展

陈彩霞 步星耀 鲍玉洲

脑胶质瘤是严重危害人体健康的常见肿瘤之一, 多为原发性, 约占颅内肿瘤的 40% ~ 50%。由于该肿瘤为浸润性生长, 无明显界限, 因此外科手术很难在细胞水平完全切除, 化疗和放疗对胶质瘤细胞杀伤的特异性低, 治疗效果欠佳, 且对中枢神经系统乃至全身产生的毒性不良反应常难以耐受。近 30 年来, 胶质瘤的总体疗效一直没有获得明显的改善, 脑胶质瘤的 5 年病死率仅次于胰腺癌和肺癌, 位列第 3 位^[1]。因此, 脑胶质瘤一直是神经外科领域的难治性疾病, 对其病因、发病机制、生物学特性以及新治疗手段的探讨, 是神经外科的最急待解决的难题和热点

课题。

随着分子生物学的发展及其在肿瘤研究方面的进展, 已经发现胶质瘤的发生与 Rb、p53、Ink4a/p16 等多种抑癌基因的功能失活, survivin、caspase、bcl - 2、bcl - XL 等多种凋亡相关基因引起的凋亡抑制, 及 PDGFR、Cdk4、MDM2 等细胞生长促进因子的过度表达有关。许多研究者也针对这些基因异常, 探索基因治疗方法的研究。但由于胶质瘤也包括其他多数恶性肿瘤, 在发生机制上都属于多基因、多阶段的过程, 大多同时累及多种基因的不同作用环节。因此, 针对单个异常基因或环节的治疗, 很难在获得理想的疗效。在找到某些关键的靶点后针对这些靶基因进行治疗的过程中, 同时兼顾涉及增殖、凋亡、侵袭等多个通路或环节的异常, 才可能在胶质瘤治疗上获得突破

作者单位: 450003 郑州, 河南省人民医院检验科

通讯作者: 鲍玉洲, 电子信箱: baoyuzhou@126.com

性进展。本文现对几个常用的脑胶质瘤信号转导通路及其相互之间进行串话(cross-talking)与胶质瘤恶性细胞生物学特征的关系的进展进行如下总结。

一、脑胶质瘤信号转导通路研究现状

1. PI_3K/AKT 信号转导通路: (1) 表皮生长因子受体是 PI_3K/AKT 信号转导通路的启动因子: 分子遗传学研究表明, 恶性胶质瘤最常见的染色体异常主要表现在第 7 号异常、第 9 号染色体短臂结构异常以及第 10 号染色体缺失, 人的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR) 基因定位于染色体 7p11~13, EGFR 突变、扩增与过表达是恶性胶质瘤早期和最主要的分子事件, 主要是由于 7 号染色体重排及 7p11. 2、7p12 位点异常扩增而引起, 以 EGFR 突变最为常见, 并仅见于 EGFR 型恶性胶质瘤^[2]。(2) PI_3K/AKT 信号转导通路的激活机制: 在 EGFR 下游靶通路中, 通过细胞膜上的磷酸磷脂酰肌醇-3 巯基激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI_3K) 将生长因子等的生长刺激信号由细胞膜转导至胞质, PI_3K 起到“桥梁”作用。根据催化亚单位和作用底物不同, PI_3K 可分为 3 族, 其中第 1 型 PI_3K 是由催化亚单位(p110)和调节亚单位(p85)组成的异源二聚体, 在 PI_3K 信号转导通路中发挥着重要调节功能。其催化亚单位可将下游作用底物磷酸磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol, PtdIns)肌醇环上的巯基发生磷酸化, 这是细胞外生长因子刺激的关键活化步骤; 当生长因子与其受体结合后, 迅速发生自身磷酸化, 使调节亚基 SH2 结构域发生构象改变, 并将 p85/p110 募集至细胞膜内表面而激活, 同时对 PtdIns 肌醇环上的 3 位巯基进行磷酸化, 进一步上调丝氨酸和(或)苏氨酸激酶(serine/threonine kinase, AKT)的磷酸化水平, 使该通路的活性上调^[3]。而 AKT 下游通路涉及细胞周期调控、细胞凋亡启动、血管生成、端粒酶活性、细胞侵袭性和转录水平调节等多个环节, 在恶性肿瘤的进展过程中发挥重要作用^[4]。(3) PI_3K/AKT 通路的调控: 1) PTEN 基因的负调控: PTEN (phosphatase and tensin homology deleted on ehromosome ten) 是近年发现的一种抑癌基因, 位于人类第 10 号染色体上, 由 8 个内含子和 9 个外显子组成, 编码 PIP3 的磷酸酶, 使磷脂酰肌醇在 3 位经基去磷酸化, 从而对 PI_3K/Akt 信号转导通路的进行负性调节, 抑制细胞增殖和促进细胞凋亡。大量实验证实, PTEN 基因对胶质瘤细胞的侵袭具有显著的抑制作用。2) miR-21 的负调控作用: 微 RNA (microRNA 或 miRNA) 是 21-25bp 的

小型非编码 RNA, 能够特异性识别特定的目标 mRNA, 在转录后水平促进靶基因 mRNA 的降解和(或)抑制翻译过程, 从而对基因表达发挥负调控作用。研究发现, miR-21 在胶质母细胞瘤标本和肿瘤细胞系中均表现为过表达, 反义 miR-21 可以使肿瘤细胞增殖能力下降并诱导其凋亡。Ciafre 等对胶质瘤手术标本以及胶质母细胞瘤细胞系的 miRNA 表达谱进行了分析, 发现 miR-21 在胶质瘤组织中的表达是肿瘤周围“正常组织”表达水平的 1.8~9.3 倍, 而在胶质母细胞瘤细胞系中的表达水平比正常脑组织表达水平高 1.6 倍。Croce 等则发现 miR-21 在肺癌、胃癌、乳腺癌、结肠癌、胰腺癌及前列腺癌中的表达均有显著上调。Mo 等证实了 miR-21 通过调控 Bcl-2 和 TPM-1 的表达而抑制肿瘤细胞的凋亡^[5]。3) miR-128b 的负调控: Weiss 等研究发现, miRNA 与针对表皮生长因子信号转导通路靶向化疗存在一定的疗效关系。在非小细胞肺癌中 miR-128b 与 EGFR 的表达水平呈负相关, 在 miR-128b 存在的 LOH 患者接受表皮生长因子受体酪氨酸激酶的抑制剂吉非替尼(gefitinib)治疗后, 中位生存期为 23.4 个月, 从而证明 miR-128b 的表达水平与吉非替尼的临床疗效密切相关^[6]。国内研究者用微阵列芯片技术对 U251、TJ861、TJ905、TJ899 和 A172 多种人脑胶质母细胞瘤细胞系及 H4 星形细胞瘤细胞系的 miRNA 表达进行了分析, 发现了 hsa-miR-1、hsa-miR-124a 等 18 种 miRNA 一致表达下调为不足正常脑组织的 50%^[7]。

2. Notch 信号转导通路: Notch 基因是一种单次跨膜受体, 于 1919 年在果蝇体内发现的, 因其部分功能缺失性突变可导致果蝇翅膀边缘的一些缺口(notches)而得名。针对 Notch 通路的研究主要集中在髓母细胞瘤, 与髓母细胞瘤的肿瘤干细胞的起源相关。Fan 等用 Notch-1、Notch-2 腺病毒载体转染髓母细胞瘤及原始神经外胚叶肿瘤细胞系, 发现二者起着截然相反的作用, Notch-1 抑制髓母细胞瘤细胞的增殖, Notch-2 则促进其生长^[8]。Xing 等应用定量 RT-PCR 检测了 Notch-1 在 51 例不同级别胶质瘤患者脑组织中的表达, 结果表明其表达水平均高于正常脑组织, 其中 Jagged-1 在 II、III 级星形细胞瘤及少突胶质细胞瘤患者的表达显著高于正常脑组织和胶质母细胞瘤, 而在胶质母细胞瘤患者的表达与正常脑组织表达并无明显差异。Purow 等定量分析发现, Notch-1 和 EGFR mRNA 在原发性恶性胶质瘤组织中的表

达水平呈正相关;在胶质瘤细胞中,用 RNAi 的方法敲低 Notch-1 后,EGFR 的表达水平也下降;其中的交互作用节点为 p53^[9]。

3. JAK-STAT 信号转导通路:Janus 酪氨酸激酶-信号转导子与转录激活子(Janus kinase-signal transducer and activator of transcription, JAK-STAT)是生物体细胞内主要的信号转导系统之一,也是一条由多种细胞因子和生长因子参与的信号转导通路^[10]。JAK 是一类蛋白磷酸酶,目前已发现有 JAK1、JAK2、JAK3 和 Tyk2 等 4 种 JAK 家族成员。STATs 是 JAKs 激酶的底物,属于胞质内的信号转导和基因调控因子家族,目前已发现有 STAT1~7 等 7 个家族成员,基因长度从 750~850 个氨基酸不等,基因产物相对分子质量从 90~115kDa,家族成员的功能区结构相似,其中 SH2 是与激活因子结合的区域,不同的 SH2 与相应的受体结合决定了 STATs 的特异性。近年来发现,JAK-STAT 信号转导途径也参与神经免疫的调节。Ren 研究发现低水平的 STAT3 表达可以诱导胶质瘤细胞的凋亡,说明 STAT3 在胶质瘤细胞的生长,存活和分化扮演着重要的角色^[12]。

和其他系统的实体瘤一样,持续激活的 STAT3 也在原代培养的 MG328 胶质瘤细胞及 U87MG、T98G、U343MG、A172、U251、LN-18、GOS3、D54 等多种胶质瘤细胞系中被检测到甚至高表达^[13]。国内学者也报道 STAT3 在脑胶质瘤的表达明显增高,而且和其病理分级呈正相关。在脑肿瘤的研究中,De la Iglesia 等发现抑癌基因磷酸酯酶和张力蛋白同源体的钝化被认为是脑恶性胶质瘤的一个主要病理过程,而 STAT3 在基因磷酸酯酶和张力蛋白同源体缺乏的脑恶性胶质瘤扮演关键的抑制癌角色^[14]。Re 等认为 STAT3 在胶质瘤细胞的生长,存活以及分化有非常重要的作用,STAT3 低表达可以诱导胶质瘤细胞的凋亡,为胶质瘤细胞的基因治疗提供了新的依据^[12]。Kong 等发现 STAT3 的激活在黑色素瘤生长和转移过程中是一个中枢性的介质。拮抗 STAT3 的药物可以有效的治疗黑色素瘤脑内迁徙^[15]。

4. Wnt/ β -catenin 信号转导通路:Wnt 信号转导通路(wingless and Int, Wnt)的来源于果蝇的无翅基因(wingless)和小鼠乳腺癌基因(Int-1),调控着包括细胞的增殖、分化、极性及迁移等多项生物学过程。Wnt 信号通路受正负性双向调节,包括细胞内对信号通路组分的调节和细胞外配体与受体结合反应的调节。目前,已发现 Dkk、sFRP、Wise、Wif-1、

Xenopus lerberus 等 5 种细胞外负性调节因子。其中, Dickkopf(DKK) 基因又包括 DKK1、2、3、4 和 soggy 5 种异构体。DKK1 编码的 DKK1 蛋白,在与受体 Lrp-5、Lrp-6 结合后可抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路。周幽心等对胶质瘤细胞株 MGR3 和 UWR7 中 DKK1 在蛋白与 mRNA 水平上的表达情况进行了研究,结果发现 DKK1 在胶质瘤细胞株中呈高表达状态,提示 DKK1 在人脑胶质瘤中可能作为原癌基因起着促进肿瘤发生发展^[16]。

研究表明,Wnt5a、Wnt10b 和 Wnt13 mRNA 水平与星形细胞瘤、脑膜瘤和垂体腺瘤的关系最为密切,在胶质瘤细胞中, β -catenin 蛋白的表达水平随着肿瘤级别的升高而逐渐升高,并且出现 β -catenin 的胞质聚集和核转移^[17];Wnt/ β -catenin 通路组成性激活后,使 β -catenin 表达可显著升高,并最终导致胶质瘤的发生;而对 β -catenin 的干扰可以抑制胶质瘤细胞 U 251 在裸鼠中生长,并促进细胞的凋亡;ZHAO 等从转录和翻译水平证实了胶质瘤中有 β -catenin 的过表达,而且随着胶质瘤恶性程度的增加表达水平逐渐升高。因此,Wnt/ β -catenin 通路在胶质瘤的发生发展及恶性转化中发挥着重要的作用。

5. BMPs-Smads 信号转导通路:骨形态发生蛋白(bone morphogenetic proteins, BMPs)属于 TGF- β 细胞因子超家族,是从骨基质中分离提纯的一类疏水性酸性糖蛋白,也是一种多功能细胞生长因子,能高效诱导骨、软骨和其他组织发生及组织细胞的定向分化;而 sma 和 mad 的同源蛋白(sma and mad homologues, Smads)是细胞内介导 BMPs 转录调节信号的重要信号分子。作为细胞外信号,BMPs 可与靶细胞膜上的特异性受体结合并激活受体,通过 Smads 依赖性和非依赖性两种途径传递特异性细胞信号,而 Smads 蛋白家族是迄今唯一已被证明的 TGF- β 受体的作用底物,可将 BMP 信号直接从细胞外转导入细胞核内激活 Smads 途径,继而调节靶基因的转录。研究表明,BMPs/Smad1 信号路径参与了多种恶性肿瘤的发生发展。(1) BMPs 受体的类型及功能:BMPs 信号转导属于激酶传导系统。在体内 BMPs 以自分泌或旁分泌的形式释放后,以 BMP-BMP 二聚体形式结合位于靶细胞膜上的丝氨酸/苏氨酸激酶受体-BMP I 型和 II 型受体。其中,II 型受体属于结构活性型受体,与配体结合后可发生自身磷酸化而被自身激活,活化后 II 型受体进一步磷酸化 I 型受体保守区的丝/苏氨酸残基从而激活 I 型受体,从而完成 BMPs

受体的激活和受体复合物形成。因此,两型受体均为 BMPs 信号转导所必需。(2) Smads 途径的构成及功能: Smads 蛋白属于转录因子 TGF- β 超家族,最早发现是果蝇细胞内的 Mad 蛋白和线虫的 Sma 蛋白,并因此而命名为 Smads。目前,在哺乳动物体内已发现有 Smad 1~8 等 8 个成员,根据其功能差异可分为受体调节型 Smads (receptor-regulated Smads, R-Smads)、公用介体型 Smads (common-mediator Smads, Co-Smads) 和抑制型 Smads (inhibitory Smads, I-Smads) 3 个类别。R-Smads 包括 Smad 1、2、3、5、8,能被 I 型受体激活并和受体形成短暂的复合物,其中,Smad 2、3 由 activin 和 TGF- β I 型受体激活,Smad 1、5、8,由 BMP I 型受体激活。(3) BMP-Smads 信号通路的调节:由于 BMPs 在哺乳动物体内的作用非常广泛,细胞对 BMPs-Smads 信号转导通路进行严密精确的调控,在细胞膜上、细胞质内及细胞核内对信号通路均存在着复杂的调控网络。1) 抑制型 Smads 的负调控作用:如上所述,配体可诱导表达抑制型 Smads,后者从胞核进入胞质后,可阻断受体介导的 R-Smad 磷酸化或干扰 R-Smads/Co-Smad 复合物的形成,对 TGF- β 信号转导发挥有负反馈调控作用,如 Smad 6 可抑制 BMPs 信号转导,Smad 7 可抑制 TGF- β /activin 和 BMPs 信号传递。并且 Smad 6 对 BMPs 信号抑制的功能是多层次的,除了阻断受体介导的 R-Smad 磷酸化或干扰 R-Smads/Co-Smad 复合物的形成外,还可以通过竞争性抑制 BMP I 型受体与 BR-Smads 的结合及磷酸化、Smad 4 与 Smad 1 的结合、与同源结构域转录因子-8 (Hoxc-8) 相互作用发挥转录共抑制因子的作用等多种方式,抑制细胞核内的靶基因转录。研究还发现,Smad 6 可直接结合 TGF- β 激活激酶-1 (TAK1) 并干扰 BMPs 诱导的 p38 的激活,对 BMPs 的 Smads 非依赖性途径进行负调控。2) 伪受体 BAMBI 及 BMPs 阻遏蛋白的负调控:生理情况下,BMPs 可诱导 BAMBI (BMP and activin membrane bound inhibitor) 的表达,但 BAMBI 在结构上与 TGF- β I 型受体的胞外区相似,却缺乏胞内激酶域,在 BAMBI 被诱导表达后,可与各种 I 型和 II 型丝/苏氨酸激酶受体稳定结合而抑制受体复合物的形成,从而对 BMP-Smads 信号转导发挥负调控。在细胞外,还存在 Chordin、Gremlin、Noggin、Ventroptin 及 Follistatin 等阻遏蛋白,同样可与 BMPs 形成无活性的复合物,通过竞争性抑制 BMPs 配体与相应受体的结合,发挥负调控作用。

3) 磷酸化 AMSH 的负调控: AMSH (associated molecule with the SH3 domain of STAM) 存在于细胞质内,虽然不能与 R-Smads 和 Co-Smads 结合,但在 BMP 配体刺激下,可与 Smad 6 直接结合,干扰 Smad 6 与 BMP I 型受体、Smad 1 的相互作用,而抑制 Smad 6 的信号传递。BMP I 型受体可激活 JNK 和 p38MAPK,提高 AMSH 磷酸化水平,进而降低 AMSH 对 Smad 6 的抑制效应。因此,磷酸化的 AMSH 可下调 Smads 依赖的 BMP 信号转导。4) 抗增殖蛋白家族的平衡调节作用: Tob1 (transducer of ErbB 2, 1) 和 Btg2 (B-cell translocation gene 2) 同属抗增殖蛋白 (APRO) 家族,二者共同平衡调节 BMPs 信号通路。Yoshida 等发现,BMP2 在成骨细胞中可快速诱导 Tob1 基因的转录,翻译产生的 Tob1 蛋白可与 Smad 1、4、5、8 相互作用并抑制 BMP2 反应报告基因的转录,而后者含多个 Smad 1 结合位点,进而抑制 BMPs-Smads 信号通路的活化;同时,Tob1 还可与 I-Smads 相互作用,并与细胞膜上活化的 BMP I 型受体结合而抑制 BMPs 信号转导。因此,Tob1 对 BMPs 信号通路是一种负向调节因子。而 Btg2 可与 Smad1、Smad8 相互作用,并增强 BMP-Smad 介导的转录激活。5) CHIP 和 SANE 的调节: CHIP (carboxyl terminus of Hsc70-interacting protein) 是一种具有 E3 泛素化连接酶活性的协同分子伴侣,其 N 末端含有 3 个 TPR (the tetratricopeptide repeat) 结构域,可以参与分子伴侣蛋白状态调控。而 C 末端又含有 1 个高度保守的 U-Box 结构域,可通过泛素-蛋白酶体系统 (ubiquitin-proteasome system, UPS) 介导蛋白质的降解,从而维持细胞内蛋白质的质量。当 CHIP 与 Smad1 和 Smad4 相互作用时,可诱导两者泛素依赖性降解,从而抑制 BMPs 信号通路的靶基因转录。SANE (Smad 1 antagonistic effector) 蛋白与核包膜蛋白序列相似,可与 Smad1、5 及 BMP I 型受体结合而抑制 BMP-Smad 信号通路,但并不影响 TGF- β 信号途径。

二、BMP-Smads 通路 & 信号通路间的串话 (cross-talk)

1. BMP-Smads 与 JAK-STAT 信号通路间的串话: Smad1 和信号转导与转录激活子 3 (signal transducer and activators of transcription 3, STAT3) 分别由 BMPs 和白血病抑制因子 (leukaemia inhibitor factor, LIF) 激活,Smad1 激活后转移入细胞核,在细胞核内的转录共激活因子 p300 的作用下将二者连接成异源复合体,并将 BMPs 信号与其他信号整合起来,而对

神经胶质细胞向星形胶质细胞分化具有协同诱导作用;而在某些特定细胞类型内,活化的 JAK - STAT 信号途径可促进干扰素 - γ (interferon, IFN - γ) 对 Smad 7 的诱导表达,抑制 TGF - β 家族信号。另有研究表明,IFN - α - IFN - β 及 IFN - γ , 可在胞质内激活 STAT1, 激活后的 STAT1 可与 Runx2 直接结合并贮留于细胞质而使 Runx2 并能进行核定位,实现对成骨细胞内的 BMPs 信号通路的间接调控。

2. BMP - Smads 与 Notch 信号通路间的串话: BMPs 和 Notch 信号通路间的相互影响,多数情况下显示为两者间的协同效应:Notch 是一种跨膜受体蛋白分子,可与 Delta 等配体特异性结合,以蛋白水解的方式裂解并释放 Notch 细胞内结构域 (NICD), 释放入胞质的 NICD 先转位至细胞核,再与转录因子 CBF - 1 (又名 CSL 或 RBP - J κ) 相互作用,激活下游各效应基因的启动子,进而调节 Hey 和 Hes 等靶基因的转录,而在 C2C12 细胞, BMP4 同样对 Hey1 和 Hes1 基因的表达具有诱导作用,且这种诱导是 BMPs 介导肌原性分化的必需条件;Smad 1 可与 NICD 直接结合并协同激活 Hey1 基因的转录,因此, BMPs 抑制肌原性分化过程需要 Notch 信号途径的参与;在 C2C12 细胞成骨分化过程中, TGF - β 和 Notch 信号同样具有协同效应;TGF - β 信号通路可促进 Hes1 表达, Smad3 可与 NICD 以配体依赖的方式直接结合,并被募集至 DNA 序列上的 CBF - 1 结合位点,以促进靶基因转录。

三、结 语

胶质瘤在发生机制上都属于多基因、多阶段的过程,大多同时累及多种基因的不同作用环节,脑胶质瘤的发生和恶性进展与许多信号转导通路密切相关,这些通路之间的串话 (cross - talking) 机制构成了错综复杂的调控网络体系。因此,针对单个异常基因或环节的治疗,很难在获得真正理想的疗效。如能找到某些关键的靶点,在针对这些靶基因进行治疗的过程中,同时兼顾涉及增殖、凋亡、侵袭等多个通路或环节的异常,才可能在胶质瘤治疗上获得突破性进展。但迄今为止,对胶质瘤细胞信号转导通路的作用及其串话调节机制的认识尚有许多问题有待于进一步研究。随着上述问题研究的逐渐深入,才能进一步阐述胶质瘤恶性细胞生物学特征,才能对胶质瘤的治疗采取更有效的靶向基因治疗和开发新的有效肿瘤治疗药物。

参考文献

1 Nicholas GA, Tracy TB. New Treatment Strategies for malignant glioma

mas [J]. *Oncologist*, 1999, 4: 209 - 224

- 2 Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, *et al.* Epidermal growth factor receptor inhibitors in neuro - oncology: hopes and disappointments [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14: 957 - 960
- 3 Carnero A, Blanco - Aparicio C, Renner O, *et al.* The PTEN/PI3K/AKT signalling pathway in cancer, therapeutic implications [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2008, 8: 187 - 198
- 4 Tokunaga E, Oki E, Egashira A, *et al.* Deregulation of the Akt pathway in human cancer [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2008, 8: 27 - 36
- 5 Si ML, Zhu S, Wu H, *et al.* miR - 21 - mediated tumor growth [J]. *Oncogene*, 2007, 26: 2799 - 2803
- 6 Weiss GJ, Bernis LT, Nakajima E, *et al.* EGFR regulation by microRNA in lung cancer: correlation with clinical response and survival to gefitinib and EGFR expression in cell lines [J]. *Annals of Oncology*, 2008, 19(6): 1053 - 1059
- 7 康春生, 浦佩玉, 贾志凡, 等. 人脑胶质瘤细胞系 miRNA 表达谱初步研究 [J]. *中华神经外科杂志*, 2008, 24: 468 - 470
- 8 Fan X, Eberhart CG. Medulloblastoma stem cells [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 2821 - 2827
- 9 Purow BW, Sundaresan TK, Burdick MJ, *et al.* Notch - 1 regulates transcription of the epidermal growth factor receptor through p53 [J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29: 918 - 925
- 10 Guo Z, Jiang H, Xu X, *et al.* Leptin - mediated cell survival signaling in hippocampal neurons mediated by JAK STAT3 and mitochondrial stabilization [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(3): 1754 - 1763
- 11 Li Q, Zhang R, Guo YL, *et al.* Effect of neuregulin on apoptosis and expressions of STAT3 and GFAP in rats following cerebral ischemic Reperfusion [J]. *J Mol Neurosci*, 2009, 37(1): 67 - 73
- 12 Ren W, Duan Y, Yang Y, *et al.* Down - regulation of Stat3 induces apoptosis of human glioma cell: a potential method to treat brain cancer [J]. *Neurol Res*, 2008, 30(3): 297 - 301
- 13 Akasaki Y, Liu Q, Matundan H, *et al.* A peroxisome proliferator - activated receptor - gamma agonist, troglitazone, facilitates caspase - 8 and - 9 activities by increasing the enzymatic activity of protein - tyrosine phosphatase - 1 B on human glioma cells [J]. *J Biochem*, 2006, 281(10): 6165 - 6174
- 14 de la Iglesia N, Konopka G, Puram SV, *et al.* Identification of a PTEN - regulated STAT3 brain tumor suppressor pathway [J]. *Genes Dev*, 2008, 22(4): 449 - 462
- 15 Kong LY, Abou - Ghazal MK, Wei J, *et al.* A novel inhibitor of signal transducers and activators of transcription 3 activation is efficacious against established central nervous system melanoma and inhibits regulatory T cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(18): 5759 - 5768
- 16 周幽心, 许期年, 王秀云, 等. Dickkopf1 在两株人脑胶质瘤细胞株中的表达 [J]. *肿瘤防治研究*, 2010, 37(6): 611 - 613
- 17 Sareddy GR, Panigrahi M, Challa S, *et al.* A ctivation of Wnt/beta - catenin/Tcf signaling pathway in human astrocytomas [J]. *Neurochem Int*, 2009, 55(5): 307 - 317

(收稿: 2011 - 02 - 18)

(修回: 2011 - 06 - 20)