

Notch 信号通路调控癌症的研究进展

付治美 宋武琦 徐梦蔚 张凤民

摘要 Notch 信号通路在调控细胞进程、调节细胞命运方面起至关重要的作用,该通路高度依赖于上下游分子的调控,在不同的细胞环境中功能大相径庭。因此 Notch 信号调控癌症相关通路具有极强的复杂性,但目前对该通路的具体机制及功能的研究仍然存在许多未知的领域。本文着重于整理近年来研究 Notch 信号通路及其相关的肿瘤的关系的最新进展,归纳 Notch 通路调控的癌症相关通路,对靶向 Notch 信号的肿瘤治疗策略的研究前景进行展望。

关键词 Notch 癌症 信号通路 靶向

中图分类号 R730.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.01.032

Notch 基因得名于该基因的功能缺失突变导致黑腹果蝇翅缘缺刻的遗传学研究。早在 20 世纪 90 年代,Notch 突变与癌症的密切关系就得到了证实^[1]。

Notch 信号是造血、免疫细胞分化的关键调节因子之一,与多种自身免疫性疾病、肿瘤的发生和肿瘤诱导的免疫抑制有关。Notch 信号通路本身简单,但它所调控的细胞进程却相当复杂,通过基因组测序发现在多种肿瘤中都存在突变的 Notch 基因,事实上,异常活化的 Notch 信号涉及癌症几乎所有基本特征,如肿瘤血管生成、癌细胞的干性和上皮间充质转化等^[2]。本文综述了 Notch 信号通路调控癌症的相关机制,将为肿瘤的防治开辟新的思路。

一、经典 Notch 信号通路及其调控

经典 Notch 信号通路以细胞间接触的方式传递信号,又称为复合信号结合蛋白 J (recombination signal binding protein J, RBP-J) 依赖通路,需要 Notch 受体、配体、RBP-J 和靶基因的参与^[3]。哺乳动物中,Notch 受体 (Notch1、Notch2、Notch3 和 Notch4) 和配体 (Jagged1、Jagged2、DLL1、DLL3、DLL4) 的结合启动了 Notch 信号的传递。

Notch 受体是由单一前体编码的单程 I 型跨膜蛋白,为多肽段构成的异二聚体,Furin 样蛋白酶在异二聚化结构域的非结构区的 S1 位点将其切割为 N 端胞外配体结合区 (notch extracellular subunit, NEC) 和

C 端跨膜亚单位 (notch transmembrane subunit, NTM);而 Notch 受体与配体结合后,去整合素金属蛋白酶 (a disintegrin and metalloprotease, ADAM) 在 NTM 外部的 S2 位点进行切割,切割产生的 Notch 片段,被早老素依赖的 γ -分泌酶在其跨膜区内 S3 位点再次切割,释放 Notch 胞内域 (notch intracellular domain, NICD);NICD 从膜上释放并转移到细胞核,形成一个由 NICD、RBP-J 和智者基因样 (mastermind-like, MAML) 核转录激活蛋白家族组成的复合物,该复合物与 Notch 的一些调节元件结合之后,转录 Notch 下游基因^[4]。

经典 Notch 信号激活上调的靶基因,已知有发状分裂增强子 1 (hairy and enhancer of split 1, HES1)、与 YRPW 基序相关的发状分裂增强子 1 (hairy and enhancer of split-related with YRPW motif 1, HEY1)、B 细胞特异性 MLV 整合位点-1 (B cell-specific MLV integration site-1, BMI1)、G₁/S-特异性周期蛋白-D1 (cyclin D1, CCND1)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1A (cyclin dependent kinase inhibitor 1A, CDKN1A) 等^[5-8]。Notch 本身作为转录共激活因子,转录反应非常复杂,可以和其他信号通路发生复杂的交叉作用,Notch 通路可以调控以下这些癌症相关通路继而在不同癌症中发挥不同功能 (图 1)。

1. Notch 与 Wnt/ β -catenin 信号通路:Wnt/ β -连环蛋白 (Wnt/ β -catenin) 信号通路在多种肿瘤中被异常激活,主要是由转录因子 β -catenin 的错义突变引起。Notch 与 Wnt 信号通路的相互作用发生在许多水平上,Notch 能抑制糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK-3 β) 激活 β -catenin,最近的研究集中在 Notch 和 Wnt 信号在细胞和基质成

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (面上项目) (81773267)

作者单位:150081 哈尔滨医科大学微生物学教研室、伍连德研究所、黑龙江省免疫与感染重点实验室、黑龙江省普通高校病原生物学重点实验室

通信作者:张凤民,教授,博士生导师,电子信箱:fengminzhang@ems.hrbmu.edu.cn

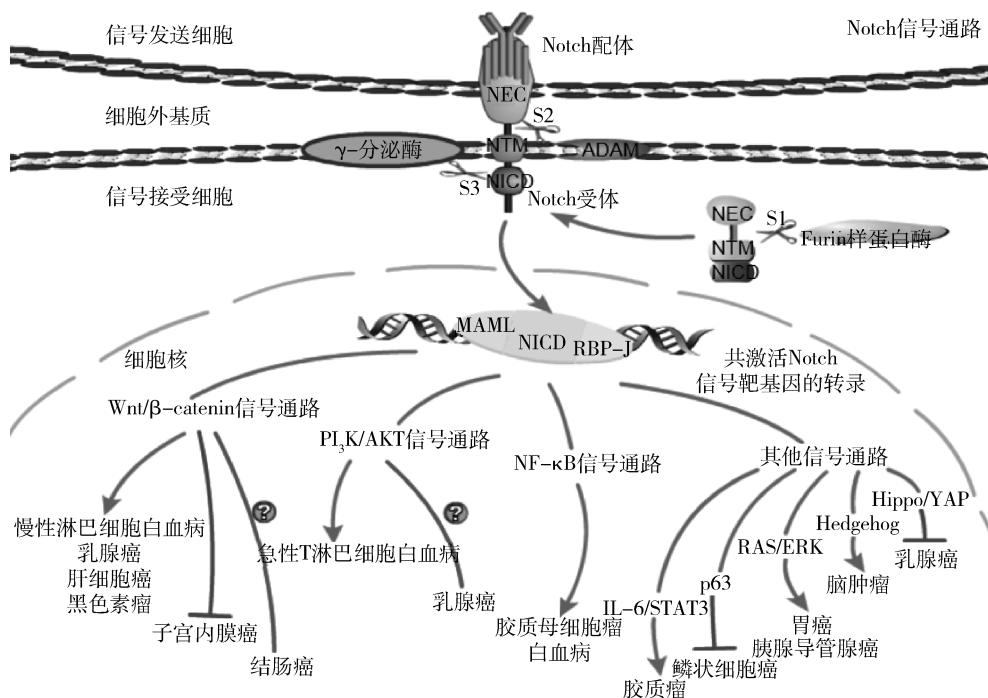


图 1 Notch 信号通路与癌症相关通路的关系

分之间正常的交互作用上^[9]。研究表明,Wnt 信号通路在慢性淋巴细胞白血病中是核心调节通路之一,而失调的 Notch2 是肿瘤细胞中经典的 Wnt 信号激活的先决条件,抑制 Notch 信号会降低基质保护的 CLL 细胞在体内外的存活率^[10]。在乳腺癌细胞中,Notch 信号可以与 Wnt 及其他信号通路发生交叉作用被激活,目前已有文献报道靶向 Notch 和 Wnt 通路来治疗乳腺癌的联合用药方法^[11]。肝细胞癌组织中也常发现 Notch 基因突变,已知 Notch1 调控 Wnt 通路上调乙肝病毒 X 蛋白的表达从而诱导肝癌发生^[12]。Notch1 在黑色素瘤中也能调控 Wnt、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen - activated protein kinase, MAPK)、蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB, 又称 AKT) 等信号通路,Notch1 激活后,β - catenin 上调,MAPK 和 AKT 被激活,而抑制 Wnt/β - catenin、MAPK 和 AKT 通路能逆转 Notch1 诱导的肿瘤生长和转移^[13]。结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 中,Notch 与活化的 β - catenin 的结合干扰了 CRC 细胞中 β - catenin 的溶酶体的转运和降解,从而干扰 Wnt 信号传递,结肠癌中 Notch1 表达的升高促进癌症的进展,而 Notch2 升高却可能起到抑制结肠癌生长的作用,因此,Notch 通路在结肠癌中发挥作用尚不明确^[14]。在子宫内膜癌 (endometrial cancer, EC) 中关于 Wnt 信号的报道较少,出人意料的是,通过对 47 例 EC 样本的分析显

示,与相邻的非肿瘤组织比较,EC 组织中 Notch 和 Wnt 信号分子的转录水平降低,NICD 与 Wnt 通路重要效应分子体轴抑制因子 (axis inhibitor, Axin) 结合可减少 β -catenin 的累积,发挥肿瘤抑制功能^[15]。

由此可见,Notch 通过激活 GSK- 3β 继而激活 Wnt 通路。Notch 结合 Axin 等使 Wnt 降解受阻,这样的双重作用使 Notch 与 Wnt 信号之间维持着一种动态平衡,一旦平衡被打破,组织和微环境中的信号转导紊乱,就会导致肿瘤的发生、发展^[4]。

2. Notch 与 $\text{PI}_3\text{K}/\text{AKT}$ 信号通路: 磷脂酰肌醇 3 - 激酶 (phosphatidylinositol 3 - kinase, PI_3K) / AKT 信号通路的失调被认为是肿瘤发生的标志, 在脑肿瘤、消化系统肿瘤、女性生殖系统肿瘤、血液免疫系统肿瘤、乳腺癌和皮肤癌中均存在。编码受体的 Notch 基因可能通过典型的受体 - 配体相互作用激活 AKT , 还可通过与一些表面受体表达的增强子结合来激活 $\text{PI}_3\text{K}/\text{AKT}$ 信号, 如白细胞介素 7 受体 (interleukin 7 receptor, $\text{IL} - 7\text{R}$)^[16]。血液系统恶性肿瘤常表现出 Notch 信号的异常, 最常见的是急性 T 淋巴细胞白血病 (T - cell acute lymphoblastic leukemia, T - ALL)。2021 年 Padi 等^[17]证实了 T - ALL 早期对 Notch 抑制剂的耐药就是 PI_3K 激活的结果。在乳腺癌中 Notch 与 $\text{PI}_3\text{K}/\text{AKT}$ 的互相作用较为复杂。在低分化型乳腺癌中, Notch 与 $\text{PI}_3\text{K}/\text{AKT}$ 通路共同活化可使乳腺

癌恶性程度升高^[18]。另一方面,Notch3 可通过反式激活磷脂酶和张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)的表达来抑制乳腺癌的增殖^[19]。因此,关于 Notch 在乳腺癌中发挥作用的明确机制仍需进一步的研究。

3. Notch 与 NF- κ B 信号通路:核因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)通路能够促进肿瘤的发生、发展,广泛存在于乳腺癌、淋巴瘤等肿瘤中,几乎与所有癌症的特征相关。胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)中,Notch1 可以直接激活 NF- κ B 通路,还可通过诱导 HES1 的表达间接激活 NF- κ B 通路^[20]。Notch 与 NF- κ B 在白血病中的联系更是紧密,如 Notch3 的异常激活可导致不同的 NF- κ B 亚单位二聚化,调节参与白血病细胞分化或增殖的不同基因簇,在一定程度上还能增强 NF- κ B 靶基因的表达介导白血病细胞抗凋亡作用^[9]。

4. Notch 与其他信号通路

(1) IL-6/STAT3 信号通路:活化的转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)扰乱了细胞的正常生存周期,在头颈癌、多发性骨髓瘤等多种恶性肿瘤中发挥强烈的致癌作用。Notch 通路的关键调节因子 RBP-J 通过增强白细胞介素 6(interleukin 6, IL-6)表达激活 STAT3 通路,并介导胶质瘤的肿瘤进展及放化疗耐药^[21]。

(2) p63 信号通路:转录因子 p63 在鳞状上皮组织中赋予基底细胞自我更新的活性,在鳞状细胞癌(squamous-cell carcinoma, SCC)中过表达。Notch 在 SCC 中与 p63 互相作用,鳞状上皮细胞中 p63 的下调和 Notch 的激活启动了细胞周期阻滞和终止鳞状分化的程序,发挥肿瘤抑制功能,如近期就有研究提示 Notch1 的表达与口腔鳞癌的进展和预后有关,但 Notch 是如何发挥这些肿瘤抑制功能的,还有待于深入研究^[22]。

(3) RAS/ERK 信号通路:肿瘤中常出现大鼠肉瘤病毒(rat sarcoma virus, RAS)家族蛋白成员 KRAS、NRAS、HRAS 的突变。2019 年, Huang 等^[23]研究发现 Notch 信号和 RAS/细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)信号可能通过交互作用共同参与了胃癌(gastric cancer, GC)细胞增殖的调控,Notch1 在胃癌组织中高表达,与胃癌淋巴结转移有关,抑制 Notch1 可以有效地抑制胃癌细胞的增殖。胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)是一种生存率极低的胰腺癌类型,小鼠遗

传学研究表明,Notch 信号的激活与致癌的 KRAS 协同作用,使腺泡细胞的发育出现异常,也有研究发现 Notch2 基因的失活会抑制 KRAS 引起的 PDAC 的发展^[24]。

(4) Hedgehog 信号通路:激活 Hedgehog 信号通路会导致细胞过度增殖,与多种癌症有关,包括髓母细胞瘤、胶质瘤、肺癌等。在胶质瘤和髓母细胞瘤中,Notch 信号控制 Hedgehog 通路的关键因子 G 蛋白偶联受体 Smoothed 蛋白的传递和胶质瘤相关癌基因同源物(glioma-associated oncogene homolog, GLI)基因的转录,Notch 信号的激活导致 Smoothed 蛋白累积,继而增高 Hedgehog 反应水平^[25]。

(5) Hippo/YAP 信号通路:Hippo/Yes 相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)信号通路可抑制细胞和组织生长,Notch3 通过上调乳腺癌细胞肾脏脑蛋白(recombinant kidney and brain protein, KIBRA)激活 Hippo/YAP 通路来抑制乳腺上皮细胞间充质转化,干扰肿瘤的侵袭和转移^[26]。

二、非经典 Notch 信号通路及其调控

除依赖于 RBP-J 的 Notch 通路以外,非经典的 Notch 信号通路在机体发育和成熟过程中同样发挥着重要作用。在乳腺癌中,非经典 Notch 通路激活 PI₃K 通路促进癌细胞的迁移,其中没有明显的 RBP-J 参与^[27]。在部分肺癌、胶质瘤、卵巢浆液性癌等肿瘤中,表皮生长因子家族 delta 样同源蛋白(delta-like 1 homolog, DLK1)缺乏 Notch 配体结构域,通过非经典通路拮抗 Notch1 信号转导^[28]。然而,非经典 Notch 信号通路主要以果蝇为模型进行研究,在人体生理学中的相关研究较少。

三、展 望

Notch 信号失调是肿瘤发生、发展的重要因素,它和其他信号机制之间并不是彼此孤立的,而是形成复杂的相互作用网络。现有研究已经证明,Notch 信号通路不仅在肿瘤的发生、发展中至关重要,在预后中同样不可或缺,作为肿瘤的治疗靶点具有很大的前景(图 2)。因此,以 Notch 为靶点或许可以为癌症预防和治疗药物开发提供新的策略。

目前阻断 Notch 信号通路的药物和生物制剂已作为抗癌药物正在进行研发,如单克隆抗体 Demcizumab(OMP-21M18)、 γ -分泌酶抑制剂 Nirogacestat(PF-03084014)、抗体药物偶联物 rovalpituzumab tesirine、双特异性抗体 Navicixizumab(OMP-305B83)等已进入临床试验阶段^[29]。这些药物的抗肿瘤作用

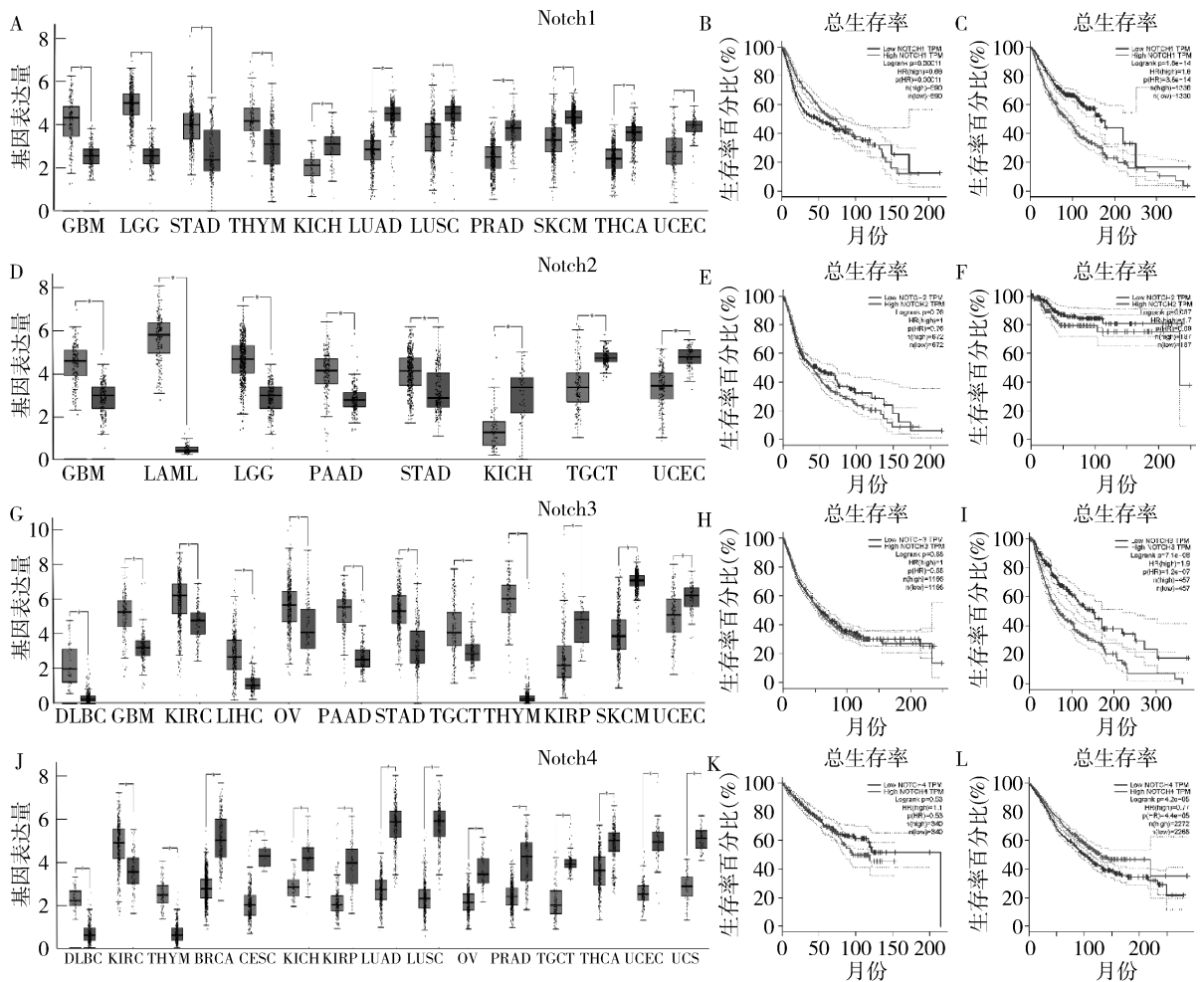


图 2 筛选 Notch1 ~ 4 基因在不同肿瘤及正常组织中表达的差异及预后分析

GEPIA 联合 TCGA 和 GTEx 数据库; A、D、G、J. 筛选并分析 Notch1 ~ 4 表达差异有意义的肿瘤; 红色代表肿瘤组织, 蓝色代表正常组织; B、E、H、K. 相比于正常组织 Notch1 ~ 4 高表达肿瘤的生存曲线; C、F、I、L. 相比于正常组织 Notch1 ~ 4 低表达的生存曲线, 红色代表 Notch1 ~ 4 高表达的肿瘤, 蓝色代表 Notch1 ~ 4 低表达的肿瘤。* $P < 0.01$

已经在一些难治性癌症如弥漫型胃癌、胰腺癌中进行了测试,然而,Notch 靶向疗法尚未被批准用于癌症患者的治疗。首先,由于 Notch 通路与其他通路的互相作用的复杂性,简单地靶向 Notch 受体的抗体可能不足以抑制肿瘤的生长或转移;其次这些药物的不良效应和毒性同样是治疗过程中不可忽视的阻碍。因此,Notch 靶向疗法的安全性和有效性仍需要进一步的研究。

Notch 疗法与其他疗法的联合应用会是一条癌症防治的新思路。联合疗法的优点在于每种药物的应用剂量都较低,毒性减少,产生耐药性的风险也较小。关于联合疗法的开发和试验虽有理论数据的支持,实际技术尚未成熟。2021 年 3 月, Denny 等^[30]指出生物医学方法、计算算法和高分辨率数据的可用性将在

未来十年内急剧增加。这是一条新的思路,通过人工智能和基于自然语言处理和文本挖掘的认知计算构建 Notch 相关知识的数据库,将优化在精准医学时代的 Notch 靶向治疗方法,为癌症的预防和治疗提供了新的策略。

参考文献

- 1 Gallahan D, Callahan R. The mouse mammary tumor associated gene INT3 is a unique member of the NOTCH gene family (NOTCH4) [J]. *Oncogene*, 1997, 14(16): 1883 - 1890
- 2 刘晓聪. Notch 信号通路在肿瘤微环境中的调控作用 [J]. *中国肿瘤*, 2020, 29(1): 48 - 54
- 3 Bray SJ. Notch signalling in context [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17(11): 722 - 735
- 4 Reichrath J, Reichrath S. Notch signaling in prevention and therapy: fighting cancer with a two - sided sword [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1287: 1 - 7
- 5 Fasoulakis Z, Daskalakis G, Theodora M, et al. The relevance of

- notch signaling in cancer progression [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1287: 169 – 181
- 6 Srinivasan T, Than EB, Bu P, *et al.* Notch signalling regulates asymmetric division and inter – conversion between *lgr5* and *bmi1* expressing intestinal stem cells [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26069
- 7 Naderi T, Mohammadi – Yeganeh S, Mohammadi – Hezaveh N, *et al.* Investigating the inhibitory effect of miR – 34a, miR – 449a, miR – 1827, and miR – 106b on target genes including Notch1, c – Myc, and CCND1 in human T cell acute lymphoblastic leukemia clinical samples and cell line [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2020, 23 (3): 376 – 382
- 8 Lemarié M, Bottardi S, Mavoungou L, *et al.* IKAROS is required for the measured response of Notch target genes upon external Notch signaling [J]. *PLoS Genet*, 2021, 17 (3): e1009478
- 9 Takam Kanga P, Bazzoni R, Dal Collo G, *et al.* The role of notch and wnt signaling in msc communication in normal and leukemic bone marrow niche [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 599276
- 10 Mangolini M, Götte F, Moore A, *et al.* Notch2 controls non – autonomous Wnt – signalling in chronic lymphocytic leukaemia [J]. *Nat Commun*, 2018, 9 (1): 3839
- 11 Nasser F, Moussa N, Helmy MW, *et al.* Dual targeting of Notch and Wnt/ β – catenin pathways: potential approach in triple – negative breast cancer treatment [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2021, 394 (3): 481 – 490
- 12 Sun Q, Wang R, Luo J, *et al.* Notch1 promotes hepatitis B virus X protein – induced hepatocarcinogenesis via Wnt/ β – catenin pathway [J]. *Int J Oncol*, 2014, 45 (4): 1638 – 1648
- 13 Dantonio PM, Klein MO, Freire M, *et al.* Exploring major signaling cascades in melanomagenesis: a rationale route for targetted skin cancer therapy [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38 (5): BSR20180511
- 14 王旭辉, 焦志军. Notch 信号通路 with 消化系统肿瘤相关性的研究进展 [J]. *肿瘤*, 2012, 32 (3): 222 – 226
- 15 Lachej N, Jonušienė V, Mažeikė A, *et al.* Changes in the expression of Notch and Wnt signalling molecules in human endometrial cancer [J]. *Acta Med Litu*, 2019, 26 (3): 181 – 190
- 16 Silva AP, Almeida ARM, Cachucho A, *et al.* Overexpression of wild type IL – 7R α promotes T – cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma [J]. *Blood*, 2021: 2019000553
- 17 Padi SKR, Kraft AS. "Root"ing for successful T – ALL treatment [J]. *Blood*, 2021, 137 (18): 2422 – 2423
- 18 张舒, 石玉钊, 陈欣欣, 等. mTOR 与 Notch 通路共同活化的相关性与人乳腺癌恶性程度及预后的关系 [J]. *医学研究杂志*, 2014, 43 (8): 23 – 26
- 19 Zhang YQ, Liang YK, Wu Y, *et al.* Notch3 inhibits cell proliferation and tumorigenesis and predicts better prognosis in breast cancer through transactivating PTEN [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12 (6): 502
- 20 Tsaouli G, Barbarulo A, Vacca A, *et al.* Molecular mechanisms of notch signaling in lymphoid cell lineages development: NF – κ B and beyond [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1227: 145 – 164
- 21 Zhang G, Tanaka S, Jiapaer S, *et al.* RBPJ contributes to the malignancy of glioblastoma and induction of proneural – mesenchymal transition via IL – 6 – STAT3 pathway [J]. *Cancer Sci*, 2020, 111 (11): 4166 – 4176
- 22 Wu – Chou YH, Hsieh CH, Liao CT, *et al.* Notch1 mutations as prognostic marker in oral squamous cell carcinoma [J]. *Pathol Res Pract*, 2021, 223: 153474
- 23 Huang B, Jin G, Qu C, *et al.* Elevated expression of Notch1 associates with lymph node metastasis of gastric cancer and knock – down of NOTCH1 attenuates tumor cell progression [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 9939 – 9948
- 24 Mazur PK, Einwächter H, Lee M, *et al.* Notch2 is required for progression of pancreatic intraepithelial neoplasia and development of pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107 (30): 13438 – 13443
- 25 Jacobs CT, Huang P. Complex crosstalk of Notch and Hedgehog signalling during the development of the central nervous system [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78 (2): 635 – 644
- 26 Zhang X, Liu X, Luo J, *et al.* Notch3 inhibits epithelial – mesenchymal transition by activating Kibra – mediated Hippo/YAP signaling in breast cancer epithelial cells [J]. *Oncogenesis*, 2016, 5 (11): e269
- 27 Liu L, Zhang L, Zhao S, *et al.* Non – canonical Notch signaling regulates Actin remodeling in cell migration by activating PI₃K/AKT/Cdc42 pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 370
- 28 Traustadóttir G, Lagoni LV, Ankerstjerne LBS, *et al.* The imprinted gene Delta like non – canonical Notch ligand 1 (Dlk1) is conserved in mammals, and serves a growth modulatory role during tissue development and regeneration through Notch dependent and independent mechanisms [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2019, 46: 17 – 27
- 29 Goruganthu MUL, Shanker A, Dikov MM, *et al.* Specific targeting of notch ligand – receptor interactions to modulate immune responses: a review of clinical and preclinical findings [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1958
- 30 Denny JC, Collins FS. Precision medicine in 2030 – seven ways to transform healthcare [J]. *Cell*, 2021, 184 (6): 1415 – 1419
- (收稿日期: 2021 – 08 – 04)
- (修回日期: 2021 – 08 – 21)
- (上接第 134 页)
- 19 Zhang S, Zhang R, Cai M, *et al.* Intranasal dexmedetomidine premedication in children with recent upper respiratory tract infection undergoing interventional cardiac catheterisation: a randomised controlled trial [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2020, 37 (2): 85 – 90
- 20 Najafi N, Veyckemans F, Van de Velde A, *et al.* Usability of dexmedetomidine for deep sedation in infants and small children with respiratory morbidities [J]. *Acta Anaesthesiol Scandinav*, 2016, 60 (7): 865 – 73
- 21 Rachel Homer J, Elwood T, Peterson D, *et al.* Risk factors for adverse events in children with colds emerging from anesthesia: a logistic regression [J]. *Paediatr Anaesth*, 2007, 17 (2): 154 – 161
- 22 Lee S, Reddington E, Koutsogiannaki S, *et al.* Incidence and risk factors for perioperative cardiovascular and respiratory adverse events in pediatric patients with congenital heart disease undergoing noncardiac procedures [J]. *Anesth Analg*, 2018, 127 (3): 724 – 729
- 23 Habre W, Disma N, Virag K, *et al.* Incidence of severe critical events in paediatric anaesthesia (APRICOT): a prospective multicentre observational study in 261 hospitals in Europe [J]. *Lancet Respirat Med*, 2017, 5 (5): 412 – 425
- (收稿日期: 2021 – 08 – 07)
- (修回日期: 2021 – 08 – 15)