

[文章编号] 1007-385X(2002)03-0215-02

Notch1 与肿瘤的关系

齐润姿 综述, 曹雪涛 审阅(第二军医大学免疫学研究所, 上海 200433)

[摘 要] Notch1 最早在含有染色体异位的人类 T 淋巴母细胞白血病中被鉴定出来。研究发现 Notch1 作为一条信号转导途径, 不仅对正常组织、细胞的分化、发育起重要作用, 而且和一些肿瘤的发生和生长相关, 了解 Notch1 和肿瘤的关系有利于深入研究肿瘤的发病机制, 有利于提出预防和治疗肿瘤的新途径。

[关键词] Notch1; 肿瘤

[中图分类号] Q786; R730.59 [文献标识码] A

Notch1 受体是高度保守的 I 型跨膜糖蛋白, 大量的事实证明, 正常的 Notch1 信号途径由配体-诱导的蛋白水解触发, 从膜上释放 Notch 的胞内区(intracellular portion of Notch, ICN), ICN 转移入核内, 上调下游 Su(H)/CBF1 家族转录因子的活性, 通过一条新的具有影响凋亡、增殖、和细胞分化多效性作用的信号途径调节多细胞动物的形态发育和形成。越来越多的研究表明, Notch1 信号的病理生理改变与一些肿瘤的发生相关, 此外 Notch 受体的组成性活化还能够使一些肿瘤细胞的分化和调控发生改变。现就 Notch1 与肿瘤的这两种不同的关系分别进行介绍。

1 Notch 的致瘤性及机制

1.1 T 细胞淋巴母细胞白血病和淋巴瘤

在人类 T 淋巴母细胞白血病和淋巴瘤(T-ALL)中可发现(7; 9)染色体异位现象^[1]。(7; 9)染色体异位导致定位在 9 号染色体上的 Notch1 基因(TAN-1)断裂, 使 Notch1 胞内段的编码区与 T 细胞受体 β (TCR β) 基因的增强子和启动子发生融合。TCR β -Notch1 融合基因编码截短的 Notch1 多肽段, 定位于细胞核中, 结构与正常情况下活化的 Notch1 胞内段 ICN1 相似^[2]。

Pear 等^[3]用表达活化形式 Notch1 的逆转录病毒体外转导骨髓细胞, 重建接受致死剂量放射线照射的小鼠, 大约有 50% 的重建小鼠表达“功能获得性” Notch1 等位基因并发展为 CD4⁺ CD8⁺ T-ALL, 而只表达全长 Notch1 的重建小鼠仍保持健康状态, 提示截短的 TAN-1 可作用于 T 前体细胞使它们向恶性形式转化。为了获得更高的转导效率, Aster 等^[2]使用了一种不同的逆转录病毒载体 MigR1, 结果编码表达 ICN1 的 Mig-ICN1 转染骨髓细胞后, 可以在 100% 骨髓重建受者中诱导 T-ALL。T-ALL 的诱导与 Notch1 多肽和 GAL4 DNA 结合区结合后引发的反式激活有关。

1.2 乳房上皮细胞肿瘤

小鼠乳房肿瘤病毒(mouse mammary tumor virus, MMTV) 主要与乳房腺癌的诱导生成有关。在乳房肿瘤中, Notch 基因、Wnt、成纤维细胞生长因子已被认为是主要的原始致癌基

因, 它们可被整合的 MMTV 原病毒激活。长期生长的 MMTV/neu 转基因小鼠只能随机地自发产生乳房肿瘤^[4]。Dievart 等^[5]在 Notch1 基因中插入 MMTV, 产生了一个截短的 5' 端 mRNA 和一个截短的 3' 端 mRNA, 前者编码 280 kD 的突变蛋白 N(EC) mut, 仅包含 Notch1 胞外区, 后者编码 Notch1 胞内区。3' 端的胞内区能转化 HC11 小鼠上皮细胞, 使其产生致瘤性, 表明 MMTV 原病毒介导的 Notch1 活化可以诱发小鼠乳房肿瘤。Notch1 胞内区的这种转化作用依赖于锚蛋白重复序列。在这个实验体系中, Notch1 胞内区表现为一种致癌基因。

1.3 肾脏细胞肿瘤

Capobianco 等^[6]报道用 E1A 癌基因转染大白鼠的幼鼠肾脏(BRK) 细胞, 挑选出可以无限生长的克隆。再用不同形式的 Notch1 转染这种克隆, 结果显示截短的编码 Notch1 胞内区的等位基因在体外能够直接转化 BRK 细胞, 而野生型的 Notch1 蛋白和胞膜表面的 Notch1 部分不具有这种作用。用转化后的细胞注射裸鼠, 12 星期后所有的实验鼠都有肿瘤生长, 直径从 0.5 ~ 2 cm 不等, 说明 Notch1 组成性的激活可以诱发正常的细胞转变为肿瘤细胞。

2 Notch1 对肿瘤细胞分化和生长调控的影响

2.1 急性前髓细胞白血病

在粒细胞分化剂 ATRA 和单核细胞分化剂 TPA 的刺激下, 急性前髓细胞白血病髓样细胞系 HL-60 细胞可分别向粒系和单核系分化, 同时表达 CD11b 和 CD14。Carlesso 等^[7]利用表达组成性活化形式的 Notch1(ICN) 的逆转录病毒感染 HL-60, 再用 ATRA 和 TPA 诱导, 观察 ICN 对 HL-60 分化的影响; 同时, 混和培养 HL-60 细胞及表达 Jagged2 的 NIH3T3 细胞, 观察内源性 Notch1 的激活对 HL-60 细胞分化的影响。结果显示, 表达 ICN 的 HL-60 细胞 CD11b 的表达明显滞后, 而内源性 Notch1 的活化也可以抑制 HL-60 细胞的分化。通过对细胞表型和功能的测定, 证明 Notch1 的激活可抑制 HL-60 细胞的分化, 使前体细胞保持较高的分化潜能。在大多数分化、发育体系中, 细胞周期分布的改变往往与细胞分化能力

的变化紧密相关。因此,Carlesso 等^[7]猜测 Notch1 的活化可能会改变 HL-60 细胞周期分布。他们发现 ICN 的表达虽然不影响 HL-60 细胞的增殖,但能使 HL-60 细胞 G₀/G₁ 期缩短、G₂/M 期延长。用 ATRA 作用后 48 h,表达 ICN 的 HL-60 中 CD11b 阴性细胞仅有 40% 处在 G₁ 期,而不表达 ICN 的细胞中有 60% 处于 G₁ 期。5 d 以后,2 种细胞的大多数都发生分化,并停滞在 G₁ 期。说明 Notch1 可能通过改变细胞周期的动力学抑制 HL-60 细胞的分化。

2.2 神经母细胞瘤

神经母细胞瘤来源于胚胎,是由于交感神经系统分化发育紊乱引起的。因此,在探讨神经母细胞瘤的起源时,分化过程需要的信号传导途径和转录因子是重要的研究对象。脊椎动物外周神经系统发育过程中发挥关键作用的转录因子中,一部分属于碱性螺旋-回折-螺旋(bHLH)家族。在人体内,achaete-scute 同源体 1(HASH-1)和 hairy/enhancer of split 同源体 1(HES-1)两种 bHLH 转录因子对神经细胞的正常发育至关重要。ICN 与 [Su(H)] 形成复合体诱导 hairy and enhancer of split complex 基因的表达,编码 8 个 bHLH 蛋白。它们和 achaete-scute 复合体启动子 2 结合,使上皮表型增加^[8]。Grynfeld 等^[9]研究了这些转录因子和 Notch 信号对人神经母细胞瘤分化的影响。他们发现在诱导神经母细胞瘤细胞系 SH-SY5Y 和 SK-N-BE(2) 细胞分化的过程中,HES-1 mRNA 水平迅速增加,同时伴随 HASH-1 水平的下降。Notch1 胞内区(氨基酸 1753-2531)的组成性表达激活 HES-1 启动子,不但可抑制神经母细胞瘤细胞自发的轴突形成,还能抑制用 TPA 或者 RA 诱发的神经母细胞瘤细胞形态的改变。

2.3 小细胞肺癌

人类小细胞肺癌(SCLC)具有神经内分泌(NE)表型特征。人体神经和神经内分泌组织的分化依赖于转录因子 achaete-scute 同源体 1(hASH1)的作用^[10-11]。Notch 信号途径是神经系统发育中包括 hASH1 在内的 bHLH 因子表达及活化的主要调节机制。Notch1 和 HES1 在发育中的肺组织中的非 NE 上皮细胞表达水平较高。鉴于 Notch1 能抑制神经前体细胞的分化和定型,Notch1 可以将 NE 细胞局限在气管上皮中发育。Sriuranpong 等^[12]应用重组腺病毒载体在小细胞肺癌细胞系 DMS53 和 NCI-H209 过量表达组成性活化的 Notch1 胞内区段 ICN 或 Notch1 的效应蛋白 HES1,证明 Notch1 的活化可以引起 SCLC 细胞发生形态学的改变,使细胞周期阻滞在 G₁ 期,并使细胞生长停滞,而单独的 HES1 高表达不具有这种作用。在含有完整 Rb 蛋白的 DMS53 细胞,病毒感染 24 h 后 ICN 就可诱导 p21^{waf1} 表达增高和细胞周期 G₁ 期停滞,p27^{kip1} 表达未见明显变化。而在含有无活性的突变 Rb 基因的 NCI-H209 细胞,ICN 的表达可使 p21^{waf1} 和 p27^{kip1} 表达明显增高。p21^{waf1} 和 p27^{kip1} 表达的增高与细胞周期的变化相一致。此外,ICN 的过量表达也可导致 DMS53 和 NCI-H209 细胞中 hASH1 蛋白迅速和完全的丢失。

3 结语

Notch1 基因编码跨膜受体蛋白,参与调节了各式各样细胞分化发育及调控的信号途径,并影响了多种生长发育过程。Notch1 胞外区的丢失导致组成性蛋白活化,与肿瘤的发生相关;此外,组成性 Notch1 活化可以抑制包括肿瘤细胞在内的许多细胞系的分化。不同的 Notch1 活化形式对不同的肿瘤产生不同的作用。通过对 Notch1 信号的研究,使我们对于一些肿瘤的发病机制有了更深入的认识,同时也为预防和治理肿瘤提出了新的靶分子和途径。

[参考文献]

- [1] Ellisen LW, Bird J, West DC, *et al.* TAN-1, the human homolog of the Drosophila Notch gene, is broken by chromosomal translocations in T lymphoblastic neoplasms[J]. *Cell*, 1991, 66: 649-661.
- [2] Aster JC, Xu LW, Karnell FG, *et al.* Essential roles for ankyrin repeat and transactivation domains in induction of T-cell leukemia by Notch1[J]. *Mol Cell Biol*, 2000, 20(20): 7075-7175.
- [3] Pear WS, Aster JC, Scott ML, *et al.* Exclusive development of T cell neoplasms in mice transplanted with bone marrow expressing activated Notch alleles[J]. *J Exp Med*, 1996, 183: 2283-2291.
- [4] Girard L, Hanna Z, Beaulieu n, *et al.* Frequent provirus insertional mutagenesis of Notch1 in the thymomas of MMTV^D/myc transgenic mice suggest a collaboration of c-myc and Notch1 for oncogenesis[J]. *Genes Dev*, 1996, 10: 1930-1944.
- [5] Dievart A, Beaulieu N, Jolicoeur P. Involvement of Notch1 in the development of mouse mammary tumors[J]. *Oncogene*, 1999, 18(44): 5973-5981.
- [6] Capobianco AJ, Zagouras P, Blaumueller CM, *et al.* Neoplastic transformation by truncated alleles of human Notch/TAN1 and Notch2[J]. *Mol Cell Biol*, 1997, 17(11): 6265-6273.
- [7] Carlesso N, Aster JC, Sklar J, *et al.* Notch1-induced delay of human hematopoietic progenitor cell differentiation is associated with altered cell cycle kinetics. *Blood*. 1999, 93(3): 838-848.
- [8] Jan YN, Jan LY. Asymmetric cell division[J]. *Nature*, 1998, 392: 775-778.
- [9] Grynfeld A, Pahlman S, Axelson H. Induced neuroblastoma cell differentiation, associated with transient HES-1 activity and reduced Hash-1 expression, is inhibited by Notch1[J]. *Int J Cancer*, 2000, 88: 401-410.
- [10] Borges M, Linnoila R, van de Velde HJ, *et al.* An achaete-scute homologue essential for neuroendocrine differentiation in the lung[J]. *Nature*, 1997, 386: 852-855.
- [11] Ito T, Udaka N, Yazawa T, *et al.* Basic helix-loop-helix transcription factors regulate the neuroendocrine differentiation of fetal mouse pulmonary epithelium[J]. *Development*, 2000, 127: 3913-3921.
- [12] 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.

[收稿日期] 2002-04-20

[修回日期] 2002-05-20