

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2010.02.016

· 临床研究 ·

RhoGDI 蛋白在肺癌组织中的表达及其与临床病理特征的关系

肖建军¹,陶敏²,周新文³(1. 绍兴市第二医院 肿瘤内科,浙江 绍兴 312000; 2. 苏州大学附属第一医院 肿瘤内科,江苏 苏州 215000; 3. 苏州大学 放射医学与公共卫生学院,江苏 苏州,215000)

[摘要] 目的:探讨 RhoGDI(Rho guanine nucleotide dissociation inhibitor)蛋白在肺癌组织中的表达及其临床意义。方法:应用 Western blotting 检测苏州大学两所附属医院于 2007-2008 年收治的 39 例肺癌及 5 例肺炎性假瘤患者组织标本中 RhoGDI 蛋白的表达,并分析 RhoGDI 蛋白表达与患者临床病理指标的相互关系。结果:小细胞肺癌组织中 RhoGDI 蛋白的表达水平显著高于非小细胞肺癌和炎性假瘤[(0.903 ± 0.228) vs (0.522 ± 0.152) , (0.485 ± 0.095) ; 均 $P < 0.05$]。非小细胞肺癌组织中,低分化癌 RhoGDI 蛋白的表达水平显著高于中、高分化癌和炎性假瘤[(0.649 ± 0.123) vs (0.458 ± 0.138) , (0.485 ± 0.095) ; 均 $P < 0.05$]。RhoGDI 的表达在鳞癌与腺癌中没有显著差别。非小细胞肺癌 I ~ III 期的 RhoGDI 蛋白表达水平有逐渐增高趋势,但无显著性差别($F = 0.6, P > 0.05$)。RhoGDI 蛋白的表达与原发肿瘤大小($t = 1.15, P > 0.05$)和淋巴结转移无明显相关($t = 1.648, P > 0.05$)。非小细胞肺癌组织 RhoGDI 的表达水平与血清乳酸脱氢酶水平呈正相关($r = 0.46, P < 0.01$)。结论:肺癌组织中 RhoGDI 蛋白表达的明显升高与肺癌的病理类型和分化程度有关。

[关键词] RhoGDI; 肺肿瘤; 乳酸脱氢酶

[文献标志码] A **[文章编号]** 1007-385X(2010)02-0200-05

RhoGDI protein expression in lung cancer tissues and its relationship with clinicopathological characteristics

XIAO Jian-jun¹, TAO Min², ZHOU Xin-wen³(1. Department of Oncology, Second Hospital of Shaoxing, Shaoxing 312000, Zhejiang, China; 2. Department of Oncology, First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215000, Jiangsu, China; 3. Radiomedicine and Public Sanitation College, Soochow University, Suzhou 215000, Jiangsu, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression of Rho guanine nucleotide dissociation inhibitor(RhoGDI) protein in lung cancer and to evaluate its clinical significance. **Methods:** The expression of RhoGDI protein in 39 lung cancer specimens and 5 lung inflammatory pseudotumor tissues were detected by Western blotting analysis. The tissues were collected from patients treated in the two affiliated hospitals of Soochow University during 2007-2008. The relationship between RhoGDI expression and the clinical and pathological characteristics of lung cancer were analyzed. **Results:** RhoGDI protein level in small-cell lung cancer(SCLC) tissues was significantly higher than those in non-small cell lung cancer(NSCLC) and inflammatory pseudotumor tissues [0.903 ± 0.228] vs [0.522 ± 0.152], [0.485 ± 0.095], $P < 0.05$). RhoGDI protein level was significantly higher in poorly-differentiated tumors than those in moderately-, highly-differentiated NSCLC and inflammatory pseudotumor tissues [0.649 ± 0.123] vs [0.458 ± 0.138], [0.485 ± 0.095], $P < 0.05$). RhoGDI protein level in squamous carcinoma had no difference with that in adenocarcinoma. The level of RhoGDI protein in NSCLC tissues was increased gradually when the pathology of tumor stage increased(I-III), but with no significant difference was found among them($F = 0.6, P > 0.05$). RhoGDI protein level in lung cancer was not related to the tumor size($t = 1.15, P > 0.05$) or lymphatic metastasis($t = 1.648, P > 0.05$). RhoGDI protein expression in NSCLC was positively correlated with the serum levels of lactate dehydrogenate($r = 0.46, P < 0.01$). **Conclusion:** RhoGDI protein expression is correlated with pathological characteristics and differentiation stages of lung cancer.

[Key words] Rho guanine nucleotide dissociation inhibitor(RhoGDI); lung neoplasms; lactate dehydrogenate

[Chin J Cancer Biother, 2010, 17(2): 200-204]

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 30570548)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No. 30570548)

[作者简介] 肖建军(1977-),男,江西省宜春市人,硕士,主要从事肿瘤内科的临床和基础研究。E-mail: xjjszwhyc@163.com

[通信作者] 陶敏(TAO Min, corresponding author), E-mail: mtao@163.com

RhoGDI(Rho guanine nucleotide dissociation inhibitor)广泛存在于各类细胞中,是非常重要的调控 Rho 蛋白活性的信号分子,绝大部分存在于细胞质中,但发挥生理功能的则是少量存在于细胞膜上并与 Rho 蛋白相结合形成 1:1 的复合物的部分^[1]。近年来已发现, RhoGDI 蛋白在某些类型的肿瘤细胞中有异常表达,特别是在一些恶性程度较高或对化疗耐药性较强的肿瘤中^[2,4]。RhoGDI 蛋白异常表达与肿瘤的关系开始受到关注,但有关肺癌的研究在国内尚未见报道。为了解 RhoGDI 蛋白在肺癌组织中的表达情况,本研究应用 Western blotting 对 RhoGDI 蛋白含量进行了检测,并根据病例的临床病理资料进行了分类比较,还分析了 RhoGDI 表达与血红蛋白、血小板、血清白蛋白、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenate, LDH)等生化指标的关系,以探讨 RhoGDI 在肺癌发生、发展机制中的作用。

1 材料与方法

1.1 标本来源

收集 2007 年至 2008 年苏州大学两所附属医院收治的 39 例肺癌及 5 例肺炎性假瘤的组织标本。患者病灶切除后迅速收集组织标本并置于 -80°C 冰箱保存。其中男性 30 例、女性 14 例,年龄 42 ~ 80 岁,中位年龄 59 岁。各病例的临床和病理资料齐全,肺癌标本按病理分为两组:小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)8 例,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)31 例。NSCLC 包括两种病理类型:鳞癌 19 例(低分化 6 例,中分化 11 例,2 例不详),腺癌 12 例(低分化 4 例,中分化 6 例,2 例不详)。NSCLC 按 2002 年 AJCC 标准分期: I 期 9 例, II 期 16 例, III 期 5 例,1 例不详。肺癌患者的血红蛋白、血小板、血清白蛋白、乳酸脱氢酶等指标来自术前的生化检验结果。

1.2 主要实验材料

RhoGDI 一抗(兔抗人多克隆抗体 SC-306)、二抗(鼠抗兔 IgG SC-2357)购自美国 Santa Cruz 公司,转膜用的 millipore 膜由日本广岛大学提供,标准蛋白 Marker、 β -actin 一抗、BCA 蛋白定量试剂盒购自碧云天公司,电泳及电转移试剂为进口分装试剂或国产分析纯生化试剂。所有试剂均以去离子双蒸水依照有关要求配制。Protean II 垂直电泳仪及电转移槽购自美国 Bio-Rad 公司,Elx800 酶标仪购自美国 Bio-Tek 公司。

1.3 Western blotting 法检测肺癌及肺炎性假瘤组织中 RhoGDI 蛋白的表达

1.3.1 组织蛋白的提取

冰浴下用玻璃研磨器磨碎标本,加入细胞裂解液制成匀浆, 4°C 下 $12\,000 \times g$ 离心 5 min,提取上清液。以 BCA 蛋白定量试剂盒分析各个样本的蛋白含量,每例样本取蛋白 $40\ \mu\text{g}$ 上样。

1.3.2 电泳及转膜 在 12% 的 SDS 聚丙烯酰胺凝胶上以恒定电压 80 V 开始电泳,待过了浓缩胶后电压加至 110 V,2 h 后结束电泳。用 millipore 膜转膜,冰浴下恒定电流 80 mA 转移 90 min,然后根据蛋白 Marker 的标记,将膜按目的蛋白 RhoGDI 和内参蛋白 β -actin 相对分子质量的不同剪开为两部分,分别用于 RhoGDI 和 β -actin 的检测。

1.3.3 RhoGDI 及 β -actin 的检测 经一抗杂交后,再用标有辣根过氧化物酶的二抗杂交。洗膜后,用化学增强发光剂检测曝光的 X 线胶片。胶片洗涤干燥后用扫描仪扫描并储存于计算机。用 Band-scan 图像分析软件进行光密度值分析,将各目标条带 RhoGDI 灰度与内参照 β -actin 条带灰度的比值表示每个样本 RhoGDI 蛋白的相对表达量。

1.4 统计学处理

应用 SAS 6.12 统计学软件,实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组别数据比较时先进行正态性分析和方差齐性检验,符合正态分布或方差齐性则选用 t 检验或方差分析。对于相关性检验,先做散点图,再计算相关系数。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同病理类型和分化程度肺癌组织中 RhoGDI 蛋白表达的差异

肺癌选取小细胞癌、鳞癌、腺癌 3 种病理类型为代表。肺癌与肺炎性假瘤在手术前常难以通过影像学手段区分而造成误诊,本研究应用肺炎性假瘤作为良性对照。各病理类型标本 RhoGDI 蛋白的典型表达情况见图 1。

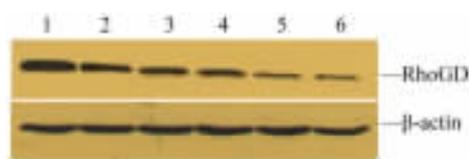


图 1 RhoGDI 蛋白在肺癌及炎性假瘤组织中的表达

Fig. 1 Expression of RhoGDI protein in lung cancer and inflammatory pseudotumor tissues

- 1: SCLC; 2: Poorly differentiated adenocarcinoma; 3: Moderately differentiated adenocarcinoma; 4: Poorly differentiated squamous carcinoma; 5: Moderately differentiated squamous carcinoma; 6: Inflammatory pseudotumor

2.1.1 SCLC 与 NSCLC 组织中 RhoGDI 蛋白表达的差异 8 例 SCLC 组织的 RhoGDI 蛋白表达水平为 0.903 ± 0.228 , 显著高于 31 例 NSCLC 组织中表达水平的 0.522 ± 0.152 ($t = 4.473, P < 0.01$), 也高于 5 例炎性假瘤组织中表达水平的 0.485 ± 0.095 ($t = 4.586, P < 0.01$)。NSCLC 和炎性假瘤的 RhoGDI 表达水平无显著差异 ($t = 0.757, P > 0.05$)。

2.1.2 腺癌与鳞癌组织中 RhoGDI 蛋白表达差异 12 例腺癌组织的 RhoGDI 蛋白表达水平 0.562 ± 0.167 和 19 例鳞癌组织的 0.499 ± 0.140 相比差异无统计学意义 ($t = 1.082, P > 0.05$)。腺癌、鳞癌的 RhoGDI 蛋白表达水平分别与炎性假瘤相比, 差异也无统计学意义 (t 值分别为 1.192 和 0.78, P 均 > 0.05)。

2.1.3 低分化与中高分化 NSCLC 组织中 RhoGDI 蛋白表达的差异 NSCLC 标本按组织学分化程度分为低分化组 (10 例) 和中高分化组 (17 例) (剔除分化程度不详的病例 4 例)。低分化肿瘤组织的 RhoGDI 蛋白表达水平 0.649 ± 0.123 要显著高于中高分化肿瘤组织 0.458 ± 0.138 ($t = 3.718, P < 0.05$), 也高于炎性假瘤 ($t = 2.84, P < 0.05$)。中高分化肿瘤和炎性假瘤组织 RhoGDI 蛋白表达水平差异无统计学意义 ($t = 0.498, P > 0.05$)。

2.2 NSCLC 中不同 TNM 分期、不同肿瘤大小、有无淋巴结转移组织中 RhoGDI 蛋白表达的差异

2.2.1 不同 TNM 分期 NSCLC 组织 RhoGDI 蛋白表达的差异 NSCLC 标本按 TNM 分期分为 3 组, 各期的 RhoGDI 蛋白表达水平: I 期为 0.491 ± 0.161 , II 期为 0.524 ± 0.168 , III 期为 0.579 ± 0.075 ; 经方差分析表明, 虽然从 I 期到 III 期的灰度比值有逐渐上升趋势, 但各分组之间的差异并没有统计学意义 ($F = 0.6, P > 0.05$)。

2.2.2 不同肿瘤大小 NSCLC 组织 RhoGDI 蛋白的表达差异 NSCLC 标本按原发肿瘤的大小分为两组, 肿瘤最大径 ≤ 3 cm 的 8 例组织 RhoGDI 蛋白表达水平为 0.48 ± 0.099 , 肿瘤最大径 > 3 cm 的 22 例组织 RhoGDI 蛋白表达水平为 0.538 ± 0.169 (剔除情况不详的 1 例), 两组差异无统计学意义 ($t = 1.15, P > 0.05$)。

2.2.3 有无淋巴结转移 NSCLC 组织 RhoGDI 蛋白的表达差异 NSCLC 标本按是否有淋巴结转移分两组, 11 例无淋巴结转移组织的 RhoGDI 蛋白表达水平为 0.459 ± 0.175 , 19 例有淋巴结转移组织的 RhoGDI 蛋白表达水平为 0.559 ± 0.133 (剔除情况不详的 1 例), 两组差异无统计学意义 ($t = 1.648,$

$P > 0.05$)。

2.3 肺癌组织 RhoGDI 蛋白表达水平与临床生化指标的关系

将 31 例 NSCLC 的 RhoGDI 蛋白表达水平与血清 LDH 浓度进行相关性分析, 并做散点图 (图 2)。结果显示, 两者呈中度的线性正相关 ($r = 0.46, P < 0.01$)。8 例 SCLC 的 RhoGDI 蛋白表达水平与 LDH 浓度的相关性无统计学意义 ($P > 0.05$)。分析 NSCLC 和 SCLC 患者 RhoGDI 蛋白表达水平与血红蛋白、血小板、血清白蛋白等指标的关系, 结果显示其相关性均无统计学意义。

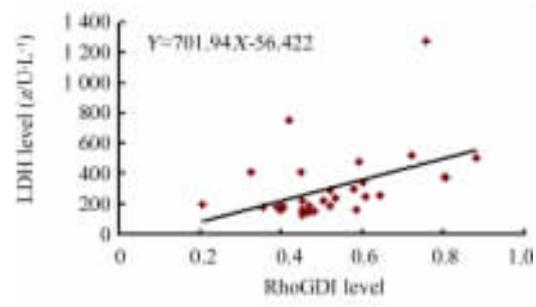


图2 NSCLC 组织中 RhoGDI 蛋白表达水平和血清 LDH 的相关性

Fig.2 Correlation of RhoGDI protein levels in NSCLC tissues and serum LDH levels

3 讨论

Rho 蛋白具有 GTP 酶活性, 以与 GTP/GDP 结合的形式循环, 从而引起下游效应分子激活及细胞应答。Rho 蛋白参与了肿瘤发生、侵袭和转移等一系列分子事件, 并起着十分重要的作用^[5-6]。其活性受到包括鸟苷解离抑制蛋白(GDI)在内的多种因子的调控作用。RhoGDI 为 GDI 的一员, 是调控 Rho 蛋白活性的非常重要的信号分子, 它由 204 个氨基酸构成, 由两个不同的结构区组成氨基端的可变区和羧基端的折叠区, 两个结构区通过蛋白之间、蛋白与脂激酶的作用发挥生物学效应^[1]。

近来发现, RhoGDI 对 Rho 蛋白发挥生物功能有重要的促进作用。在多种 Rho 蛋白转化为活性型成分的过程中 (如活化蛋白激酶) 都必须与 RhoGDI 蛋白相结合, RhoGDI 是 Rho 蛋白在细胞质、细胞膜上穿梭循环的重要协同因子, 这对 Rho 蛋白耦合下游效应分子产生生理作用起了关键作用^[7-8], 如中性粒细胞中 Rac1 对 NADPH 氧化酶的调控就必须有 RhoGDI 蛋白的参与^[9]。有研究表明, Rho

蛋白中的 RhoA 表达水平与肿瘤分期呈正相关,并和组织分化程度呈负相关;RhoC 则在许多恶性肿瘤中高表达,特别是在转移性肿瘤中表达异常增高^[10-12]。而作为调控 Rho 蛋白的重要信号分子,RhoGDI 蛋白在肿瘤中的表达水平也可能发生了异常改变。

研究表明,与 NSCLC 组织相比,SCLC 中 RhoGDI 蛋白呈高表达;在 NSCLC 中,低分化肿瘤的 RhoGDI 表达水平要高于中高分化肿瘤,而且与 SCLC 一样,在与良性病变(炎性假瘤)的比较中,低分化肿瘤的表达水平也是异常升高的。SCLC 的侵袭和转移能力要强于 NSCLC;同为 NSCLC,分化程度越低的肿瘤,其侵袭和转移能力也越强,恶性度更高。侵袭和转移是恶性肿瘤的重要特征,而良性病变则不具备这种特征。显然,RhoGDI 在肺癌的侵袭和转移过程中扮演了重要角色。

获得运动和侵袭能力是细胞癌变过程中的重要事件。肿瘤细胞在基质中的运动由头部伪足的形成和延伸、新黏附位点的建立、胞体的收缩以及尾部的退缩等步骤组成。这一过程涉及胞内多条信号转导通路的参与,关键是各种信号分子所调控的细胞骨架动力装置给予的驱动力与肌蛋白细胞骨架介导的黏附提供的锚动力之间的协调动作。Rho 蛋白是参与改变细胞形态、调控细胞与基质黏附、细胞迁移,进而影响肿瘤细胞侵袭和转移的关键信号分子^[13]。作为 Rho 蛋白的调控因子,RhoGDI 蛋白的过度表达可导致细胞骨架结构蛋白 actin 的解体和细胞对基质黏附作用的丧失,因而增强了肿瘤细胞的侵袭能力^[3]。研究发现,在高侵袭性的卵巢癌中,RhoGDI 和 Rac1-RhoGDI 复合物的水平均显著升高^[1],在黑素瘤细胞株中,恶性度较高的细胞 RhoGDI 的转移活性明显升高^[14]。另有研究表明,侵袭性和抗药性强的乳腺肿瘤细胞中 RhoGDI 水平升高^[4]。

本研究发现,随着肿瘤 TNM 分期的升高,RhoGDI 蛋白的表达水平有逐渐上升的趋势,在肿瘤大小和有无淋巴结转移的分组比较中,也看到了类似趋势,但差异未达到显著水平。在 NSCLC 中,RhoGDI 表达水平与 LDH 浓度呈正相关。LDH 在多种肿瘤中反映了肿瘤负荷量的大小,提示 RhoGDI 表达水平与肿瘤负荷量之间可能存在相关性。

许多报道指出,肺癌患者的预后与血红蛋白、血小板、血清白蛋白等指标有关。本研究分析了 RhoGDI 蛋白表达水平与这些指标的关系,并未得出有统计学意义的结果。目前尚不能确定 RhoGDI 的

表达是否为肺癌独立的预后因素,这需要对大样本病例的生存期进行多因素回归分析来证实。

对于 RhoGDI 蛋白在肿瘤中的表达及其调控机制也有不同的看法。Fritz 等^[15]报道 15 例乳腺癌组织中的 RhoGDI 水平要明显高于来自同一病例的正常对照组织。Jiang 等^[16]在对 120 例乳腺癌和 32 例正常组织标本的比较中则发现,乳腺癌 RhoGDI 水平却低于正常组织。这可能与标本的采集方式、病情的进展程度、对照组的选择有关。从另一方面来说,肿瘤发生、发展过程中的分子网络调控机制是极其复杂和微妙的,RhoGDI 作为参与其中重要步骤的信号分子,其生物学功能不是单一的,在特定肿瘤的某一特定阶段,其生理功能都可能有其独特之处。现已发现,RhoGDI 对 Rho 蛋白的调控发挥着“双重”效应,除了促进作用,还有抑制作用,并存在以下 3 种途径发挥这一作用:(1)抑制 GDP 从 Rho 蛋白上的解离,保持 Rho 蛋白处于 GDP 非活性状态;(2)封闭 Rho 蛋白的膜锚定域结构区,限定非活性的 Rho 蛋白处于胞质中;(3)阻止 Rho 蛋白与下游目标分子的结合^[17]。

有关 RhoGDI 蛋白与肿瘤关系的研究开始不久,人们对此的认识还处于初级阶段。要阐明 RhoGDI 的分子信号功能和网络转导途径的切确机制,还有待于更全面、更深入的研究。

[参考文献]

- [1] Athanassios D, John R. RhoGDI: multiple functions in the regulation of Rho family GTPase activities [J]. *Biol Chem*, 2005, 390(2): 1-9.
- [2] Jones M, Krutzsch H, Shu H, Hitt BA, Cole K. Proteomic analysis and identification of new biomarkers and therapeutic targets for invasive ovarian cancer [J]. *Proteomics*, 2002, 2(1): 76-84.
- [3] Schadendorf D, Poland J, Lage H, Nordhoff E. Study of therapy resistance in cancer cells with functional proteome analysis [J]. *Clin Chem Lab*, 2003, 40(2): 221-234.
- [4] Baolin Z, Yaqin Z, Marie D, Emily S. RhoGDI dissociation inhibitor protects cancer cells against drug-induced apoptosis [J]. *Proteomics*, 2008, 8(2): 276-284.
- [5] Anne J. Rho proteins and cancer [J]. *Breast Cancer Res*, 2005, 96(1): 13-19.
- [6] Alisa E, Michael W, Michael G, Young TW, Mei FC, Yang G. Welcome to the Rho zone [J]. *Trends Cell Biol*, 2006, 12(4): 651-667.
- [7] Faried A. RhoA and RhoC proteins promote both cell proliferation and cell invasion of human oesophageal squamous cell carcinoma cell lines *in vitro* and *in vivo* [J]. *Eur J Cancer*, 2006, 43(6): 1445-1465.

- [8] Yamaha N, Altkswa Y. Regulation of cancer cell motility through actin reorganize [J]. *Cancer Sci*, 2005, 96(2): 379-386.
- [9] Welsh CF. Rho GTPase as key transducers of proliferative signals in cell cycle regulation [J]. *Breast Cancer Res*, 2004, 84(1): 33-42.
- [10] Merajver SD, Usami SZ. Multifaceted role of Rho proteins in angiogenesis [J]. *Mammary Gland Biol*, 2005, 10(2): 291-298.
- [11] Wang ZN, Xu XM, Jiang L, Fullerton SA. Positive association of RhoC gene overexpression with tumor invasion and lymphatic metastasis in gastric carcinoma [J]. *Chin Med J(Engl)*, 2005, 118(3): 502-504.
- [12] Pan Y, Bi F, Liu N, Tortorelis DG. Expression of seven main Rho family members in gastric carcinoma [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 315(4): 686-691.
- [13] Wheeler A, Ridley A. Why three Rho Proteins? RhoA, RhoB, RhoC, and cell motility [J]. *Cell Res*, 2006, 30(1): 43-49.
- [14] Zhou X, Suto S, Ota T, Tassuka M. Translocation of cleaved RhoGDI dissociated from Rho and Rac in chromoma during ionizing radiation-induced thymic apoptosis *in vitro* [J]. *Radiat Res*, 2009, 22(3): 287-295.
- [15] Fritz G, Brchetti C, Bahlmann F, Miyoshi J, Eastman A. Rho GTPases in human breast tumours: expression and mutation analyses and correlation with clinical parameters [J]. *Breast Can*, 2002, 87(4): 635-644.
- [16] Jiang WG, Watkins G, Lane J, Staudt L, Kikuchi A, Musha T, *et al.* Prognostic value of Rho GTPases and Rho guanine nucleotide dissociation inhibitors in human breast cancers [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 9(12): 6432-6440.
- [17] Olofsson B. Rho guanine dissociation inhibitors: pivotal molecules in cellular signaling [J]. *Cell Signal*, 2002, 11(3): 545-554.
- [收稿日期] 2009 - 11 - 29 [修回日期] 2010 - 02 - 28
[本文编辑] 王莹

· 科技动态 ·

抑制 Hedgehog 信号通路可以阻止 CML 的进展

染色体易位是大多数慢性粒细胞白血病(CML)的主要发病机制,染色体易位导致断裂点簇集区(breakpoint cluster region, BCR)和酪氨酸激酶 ABL1 形成融合蛋白。酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼(imatinib)可控制 CML 患者的病程,但是 BCR - ABL1 T3151 点突变的 CML 患者对伊马替尼等酪氨酸激酶抑制剂表现出耐药性。《自然》杂志上报道了对耐药性 CML 患者的一种新疗法。Reya 等发现抑制 hedgehog(Hh)信号通路可以降低造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)的数量,从而阻止 CML 的发展。

SMO(smoothened)是一种跨膜蛋白,在 HSC 中传导 Hh 信号。Reya 等培育出一种 SMO 缺陷小鼠。利用此缺陷小鼠,作者发现 SMO 缺失对肿瘤 HSC 的分化没有影响,但抑制肿瘤 HSC 的再生。SMO 缺失可降低 CML 的发生率,并延长 CML 小鼠的潜伏期;而活化形式的 SMO 则增加肿瘤 HSC 的数量并加速 CML 的进展。因此,Hh 信号通路可正向调控 HSC 的增殖。环巴胺(cyclopamine)可以稳定非活化型 SMO 并抑制 Hh 信号,抑制急性发作期(blast crisis)人 CML 细胞和小鼠 CML 干细胞的体外克隆形成能力。此外,将表达 BCR - ABL1 的 HSC 移植入照射后的小鼠,如进一步接受环巴胺治疗可减少 CML 干细胞数量,并延长小鼠生存时间。环巴胺还可降低伊马替尼抗药性 CML 干细胞克隆形成能力,延缓伊马替尼抗药性 CML 的疾病进展。因此,靶向性抑制 Hh 信号可克服 CML 的伊马替尼抗药性。

Hh 信号在多种肿瘤中处于活化状态,抑制 Hh 信号是否可有效治疗肿瘤? 该研究证实,抑制 Hh 信号可清除 CML 干细胞从而控制 CML 的进展。有趣的是,SMO^{-/-} CML 干细胞表达高水平的 Notch 信号通路抑制因子(NUMB),而且 NUMB 的异常表达可抑制 CML 干细胞增殖,因此,NUMB 表达可能是 Hh 信号受到抑制的结果,并且可通过促进 CML 干细胞分化清除肿瘤细胞,但 SMO 缺陷和 NUMB 表达之间关系的具体机制有待进一步研究。

[徐安摘译,李楠审阅. Zhao C, Chen A, Jamieson CH, Fereshteh M, Abrahamsson A, Blum J, *et al.* *Nature*, 2009, 458(7239): 776-779.]