

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.27.050

胶质瘤相关癌基因蛋白在肿瘤发生中的作用

李晓亮^{1,3} 肖燎原^{2,3} 徐志飞^{1△}

(1 第二军医大学附属长征医院胸心外科 上海 200003; 2 第二军医大学附属长征医院肾内科 上海 200003)

摘要:胶质瘤相关癌基因蛋白(glioma-associated oncogene1, Gli)是 Hedgehog(Hh)信号通路的转录因子,定位于细胞核和细胞浆,将信号传至核内。脊椎动物中已鉴定出 3 个成员,分别为 Gli 1、Gli2 和 Gli3,该蛋白家族成员只有在维持全长时才具有转录激活子的功能,羧基端被蛋白酶体水解后,就形成了转录抑制子。近年来,Gli 与肿瘤的关系日益受到人们的重视,以前普遍认为的 Gli 目的基因的调控和 Gli 蛋白的转录后修饰是通过 Hh 通路实现受到挑战,越来越多的研究证明有许多非经典机制可以不通过 Hh 通路来调节 Gli 目的基因的表达。Gli 研究将有助于我们对肿瘤的认知和治疗。

关键词:胶质瘤相关癌基因蛋白;Hedgehog 信号通路;肿瘤

中图分类号:R730.231 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)27-5384-03

The Roll of Glioma-Associated Oncogene1(Gli) in Tumorigenesis

LI Xiao-liang^{1,3}, XIAO Liao-yuan^{2,3}, XU Zhi-fei^{1△}

(Chang Zheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai, 200003, China)

ABSTRACT: Glioma-associated oncogene1 protein (Gli) is the transcriptional factor of Hedgehog (Hh) signal pathway, which located in cytoplasm and cell nucleus, and plays the roll of transmit signal into nucleus. Vertebrates has identified three members of Gli, they are Gli1, Gli2 and Gli3 respectively. The protein family members, only when they maintain the full-length, activator of transcription; and when the carboxy-terminal are proteasomed a transcriptional repressor. In recent years, increasingly attention has been paid to the relationship between Gli and tumour. It has been widely accepted that Gli's target gene regulation and Gli's post-transcriptional modification is by Hh pathway, but it be challenged. A growing number of studies have shown that there were many non-classical mechanism that can not pass the Hh pathway to regulate the expression of Gli's target gene. Doing researches on Gli will help us to kown and treatment tumours.

Key word: Gli; Hedgehog signal pathway; Tumour

Chinese Library Classification(CLC): R730.231 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)27-5384-03

胶质瘤相关癌基因蛋白(glioma-associated oncogene1, Gli)是 Hedgehog(Hh)信号通路的转录因子。Gli 蛋白是分子量较大的多功能转录因子(1000 个氨基酸以上),它的家族成员只有在维持全长时才具有转录激活子的功能,启动下游靶基因的转录;当羧基端被蛋白酶体水解后,就形成了转录抑制子,抑制下游靶基因的转录。脊椎动物中已鉴定出 3 个成员,分别为 Gli 1、Gli2 和 Gli3,其中 Gli 1 主要是转录激活剂,Gli2、Gli3 可以被蛋白酶体水解,从而具有激活和抑制的双重功能。Gli 基因具有与锌指蛋白结合的 DNA 结合位点和立体结构,在许多疾病包括肿瘤的发生中起重要作用。以前认为 Gli 目的基因的调控和 Gli 蛋白的转录后修饰是通过 Hh 通路实现的,但越来越多的研究证明有许多非经典机制可以不通过 Hh 通路来调节 Gli 目的基因的表达。这种不依赖 Hh 通路的调节可能是通过 Hh 通路与其他信号转导通路的相互作用实现的。将来可以发明新的

靶向疗法来治疗 Gli 异常激活引起的疾病。本文主要对 Gli 在肿瘤发生中依赖和不依赖 Hh 通路的表达进行综述。

1 Gli 在肿瘤发生中依赖 Hh 通路的表达

Hedgehog 基因编码一系列分泌型信号蛋白,控制着细胞的生长和存活,在胚胎发育中,对细胞分化和增殖具有重要的作用,在成人体内,则与干细胞的维系、组织的修复和再生具有相关性。其信号通路主要包括 patched(Ptch)、smoothened(Smo)、fused (Fu)、suppressor of fused (SuFu)、costal-2 (Cos2) 和 Glioma (Gli)等相关蛋白。最终通过核转录因子 Gli 控制靶基因的表达发挥作用。Ptch 和 Smo 为跨膜受体,Ptch 是人类 Hedgehog 蛋白最主要的受体,在没有 Hedgehog 配体的情况下,Smo 被 Ptch 所抑制,转录因子 Gli 家族与 Fu、Cos2 和 SuFu 等蛋白结合,Gli 被蛋白酶体水解并释放其片段即转录抑制蛋白,可抑制目的基因的转录;当 Ptch 结合了 Hedgehog 蛋白,即解除了对 Smo 的抑制,继而抑制 Gli 的水解,全长的 Gli 蛋白进入细胞核后激活目的基因的转录。

通过 Gli1 和 Ptch1 上调来激活 Hh 通路在人类肿瘤中广泛存在,包括基底细胞癌、乳腺癌、胃肠道癌、胶质瘤、白血病、髓母细胞瘤、黑色素瘤和前列腺癌等^[2,3]。实际上,最近 Hh 通路

作者简介:李晓亮(1985-),男,博士研究生,医师,主要研究方向:胸心外科,E-mail:532934941@qq.com

肖燎原(1986-),男,博士,医师,主要研究方向:肾脏病,E-mail:512435157@qq.com

△通讯作者:徐志飞,男,主任医师;主要研究方向:胸心外科疾病,E-mail:xu_zhi_fei@yahoo.com

(收稿日期:2013-10-17 接受日期:2013-11-15)

拮抗剂的临床试验证明该通路可能是一个抗肿瘤的潜在靶点^[45]。Ptc1 缺失或 Smo(SmoM2)持续过表达导致的通路活化能够要到底细胞癌和髓母细胞瘤的发生^[6]。矛盾的是, Smo 水平导致的通路活化不能诱导许多与 Gli 活化升高有关的肿瘤发生^[7]。上述研究表明在小鼠模型中基底细胞癌和髓母细胞瘤的形成需要的是 Hh 通路活化而不是突变,而最近的研究对为什么活化的 Smo 不能有效的诱导由 Gli 过度活化导致的其他肿瘤提供了线索。

2 Gli 在肿瘤发生中不依赖 Hh 通路的表达

许多证据表明在癌细胞中其他信号通路可以激活 Gli 转录因子^[8]。Dennler 等^[9]发现使用 Smo 拮抗剂环靶明时,转化细胞因子 β (TGF- β)能够在多种细胞中激活 Gli1 和 Gli2 的表达。重要的是,使用药物抑制 TGF- β 信号可以导致 Gli 转录降低并可以抑制环靶明抵抗的胰腺癌细胞生长,表明在这些细胞中 Gli 转录因子介导了 TGF- β 活化。虽然早期研究认为上皮性肿瘤比如胰腺癌以一种自分泌-旁分泌方式分泌 Hh 配体并发生反应^[10],但 Yauch 等^[11]发现在肿瘤上皮细胞中 Hh 配体不能激活信号但是能提高间质微环境中的信号。有趣的是,他们发现在宿主间质中对 Smo 基因消融可以减少移植的人类肿瘤生长,表明 Hh 诱导的间质衍生因子有助于移植瘤的生长。此外, Nolan-Stevaux 等^[12]发现在胰腺上皮中 Gli1 及其目的基因的表达不受 Smo 缺失的影响, TGF- β 和 Ras 信号以一种不依赖 Smo 的方式调节 Gli1 的活化。有趣的是, Ras 信号对 Gli 依赖的转录起双向作用。虽然 Ji 等和 Nolan-Stevaux 等^[13]在胰腺癌细胞中发现癌基因 Kras 诱导 Gli1 转录活化,但是 Lauth 等^[14]发现同样的 Kras 突变导致 Hh 信号通路的抑制。因此,重要的是检测 Ras 信号如何调节不同情况下 Gli 蛋白的转录后修饰及其如何与 Gli 蛋白共同作用促进肿瘤的发生。

这些相关研究给我们建立了一个模型,阐述了其他信号通路可以导致 Gli 基因转录活化和 Gli 蛋白转录后修饰从而提高 Gli 活性促使肿瘤的形成。这些上皮性肿瘤细胞分泌 Hh 配体,作用于间质微环境促进生长因子例如 TGF- β 和 EGF 的产生。这些生长因子可以通过 Gli 基因转录活化和 / 或通过 Ras 介导的转录后修饰来促进肿瘤细胞中 Gli 的活性。这与基底细胞癌和髓母细胞瘤中 Gli 活化方式相反,在这两种细胞中 Gli 活化大部分是由于 Hh 依赖的 Smo 激活导致的。现在,在肿瘤发生中 Gli 活化的非经典机制仍在增加。例如,在尤因肉瘤中的 EWS-FLI1 癌基因产物能直接激活 GLI1 转录^[15],而 p53 能够负向调节 GLI1 活化。Gli 活化也受到调节因子如 SuFu 等的修饰影响。Kasai 等^[16]发现在胰腺癌细胞中, SIL 是一种细胞质中的蛋白,可以直接与 SUFU 结合阻断 SUFU-GLI1 的相互作用,从而提高 GLI1 的转录活性。考虑到 Gli 参与包括干细胞更新在内的多种细胞过程,任何转录和 / 或转录后因素导致 Gli 持续活化,都可能促进肿瘤发生。

间质衍生因子和 Gli 基因的转录调节也有助于常规的 Hh 依赖性肿瘤的形成。EGF 受体信号能够与 Hh 信号协同作用促进基底细胞癌生长^[17]。在颗粒神经元前体细胞(GNPCs)中 Gli2 的转录活化在肿瘤发生中起重要作用,GNPCs 是髓母细胞瘤的来源。在 SmoM 小鼠的髓母细胞瘤模型中, Atoh1 可以激活

Gli2 在 GNPs 中的转录,而它的缺失导致 Gli2 不表达从而阻止肿瘤发生^[18]。此外,在 Gli2A 过表达的转基因小鼠中,初级纤毛的破坏会促进基底细胞癌和髓母细胞瘤的形成^[19]。显然,初级纤毛的破坏减轻了对 GliA 的抑制。这些研究表明,与正常发育中类似,在肿瘤发生过程中, Gli 基因、它们的产物和 Gli 调控因子受多个水平的调控。

综上所述,分子基因分析在小鼠和其他模型中证明 Gli 蛋白在许多 Hh 依赖的过程中起核心作用^[20]。Gli 蛋白在不依赖 Hh 信号的正常发育和肿瘤发生过程中同样也起到重要作用。上文有许多这样的例子,包括肢体发育中不依赖 Shh 功能的 Gli3R 和胰腺癌细胞中不依赖 Smo 的 Gli 活化。最近的研究说明发育过程中 Gli 转录调控是 Hh 信号反应的调控中重要的一步。此外, Gli1 和 Gli2 的转录活化在肿瘤发生中也起到关键作用。因此,理解三种 Gli 基因的转录和转录后调节对于阐明 Hh 信号通路的转导机制是必需的。大量的精力用于开发针对 Hh 通路活化或者 Gli 活化的 Hh 通路抑制剂来治疗相关肿瘤。为了开发出有效地治疗方式,肿瘤中 Gli 活化的分子基础需要阐明。这是巨大的挑战,因为很明显有多种机制可以成为 Gli 活化的基础。Gli 研究对肿瘤的认知和治疗有重要意义。

参考文献(References)

- [1] Jiang J, Hui C-c. Hedgehog signaling in development and cancer[J]. Dev. Cell, 2008, 15:801-812
- [2] Teglund S, Toftgard R. Hedgehog beyond medulloblastoma and basal cell carcinoma[J]. Biochim. Biophys. Acta, 2010, 1805:181-208
- [3] Yang L, Xie G, Fan Q, Xie J, et al. Activation of the Hedgehog-signaling pathway in human cancer and the clinical implications[J]. Oncogene, 2010, 29:469-481
- [4] Low JA, de Sauvage FJ. Clinical experience with Hedgehog pathway inhibitors[J]. Clin Oncol, 2010, 36:5321-5326
- [5] Merchant AA, Matsui W. Targeting Hedgehog—a cancer stem cell pathway[J]. Clin. Cancer Res, 2010, 16:3130-3140
- [6] Villani RM, Adolphe C, Palmer J, et al. Patched1 inhibits epidermal progenitor cell expansion and basal cell carcinoma formation by limiting Igfbp2 activity[J]. Cancer Prev Res, 2010, 3:1222-1234
- [7] Mao J, Ligon KL, Rakhlin EY, et al. A novel somatic mouse model to survey tumorigenic potential applied to the Hedgehog pathway[J]. Cancer Res, 2006, 66:10171-10178
- [8] Stecca B, Ruiz I, Altaba A. Context-dependent regulation of the GLI code in cancer by Hedgehog and non-Hedgehog signals [J]. Mol Cell Biol, 2010, 2:84-95
- [9] Dennler S, Andre J, Alexaki I, et al. Induction of Sonic hedgehog mediators by transforming growth factor- β : Smad3-dependent activation of Gli2 and Gli1 expression in vitro and in vivo [J]. Cancer Res, 2007, 67:6981-6986
- [10] Berman DM, Karhadkar SS, Maltra A, et al. Widespread requirement for Hedgehog ligand stimulation in growth of digestive tract tumors [J]. Nature, 2003, 425:846-851
- [11] Xu HW, Yu SQ, Mei CL, et al. Screening for Intracranial Aneurysm in 355 Patients With Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease [J]. Stroke, 2011, 42(1):204-206
- [12] Yauch RL, Gould SE, Scales SJ, et al. A paracrine requirement for Hedgehog signaling in cancer[J]. Nature, 2008, 455:406-410

- [13] Nolan-Stevaurox, Lau J, Truitt ML, et al. GLI1 is regulated through Smoothened-independent mechanisms in neoplastic pancreatic ducts and mediates PDAC cell survival and transformation [J]. *Genes Dev*, 2009, 23: 24-36
- [14] Lauth M, Bergstrom A, Shimokawa T, et al. DYRK1B-dependent autocrine-to-paracrine shift of Hedgehog signaling by mutant RAS[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2010, 17: 718-725
- [15] Beauchamp E, Bulut G, Abaan O, et al. GLI1 is a direct transcriptional target of EWS-FLI1 oncoprotein[J]. *Biol Chem*, 2009, 284: 9074-9082
- [16] Kasai K, Inaguma S, Yoneyama A, et al. SCL/TAL1 interrupting locus derepresses GLI1 from the negative control of Suppressor of fused in pancreatic cancer cell[J]. *Cancer Res*, 2008, 68: 7723-7729
- [17] Schnidar H, Ebert M, Klingler S, et al. Epidermal growth factor receptor signaling synergizes with Hedgehog/GLI in oncogenic transformation via activation of the MEK/ERK/JUN pathway [J]. *Cancer Res*, 2009, 69: 1284-1292
- [18] Flora A, Klisch TJ, Schuster G, et al. Deletion of Atoh1 disrupts Sonic hedgehog signaling in the developing cerebellum and prevents medulloblastoma[J]. *Science*, 2009, 326: 1424-1427
- [19] Han YG, Kim HJ, Dlugosz AA, et al. Dual and opposing roles of primary cilia in medulloblastoma development [J]. *Nat Med*, 2009, 15: 1062-1065
- [20] Varjosalo M, Taipale J. Hedgehog: functions and mechanisms [J]. *Genes Dev*, 2008, 22: 2454-2472

(上接第 5379 页)

参考文献(References)

- [1] Bronzino, Joseph D. The biomedical engineering handbook, 1st edn [M]. Boca Raton: CRC Press, 1995: 2862
- [2] Bronzino, Joseph D. The biomedical engineering handbook, 2nd edn [M]. Boca Raton: CRC Press, 2000: 2862
- [3] Elson E. Biologic effects of radiofrequency and microwave fields: in vivo and in vitro experimental results [M]. Boca Raton, CRC Press, 1995: 1417-1423
- [4] Chou C K. Radiofrequency hyperthermia in cancer therapy [M]. Boca Raton: CRC Press, 1995: 1424-1430
- [5] Sowers A E. Characterization of electric field-induced fusion in erythrocyte ghost membranes[J]. *J Cell Biol*, 1984, 99(6): 1989-1996
- [6] Takashima S, Schwan H P. Alignment of microscopic particles in electric fields and its biological implications [J]. *Biophys J*, 1985, 47(4): 513-518
- [7] Maier H. Electrorotation of colloidal particles and cells depends on surface charge[J]. *Biophys J*, 1997, 73(3): 1617-1626
- [8] Clague D S, Wheeler E K. Dielectrophoretic manipulation of macromolecules: the electric field [J]. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 2001, 64(2 Pt 2): 026605
- [9] Gonzalez C F, Remcho V T. Harnessing dielectric forces for separations of cells, fine particles and macromolecules [J]. *J Chromatogr A*, 2005, 1079(1-2): 59-68
- [10] Kirson E D, Gurvich Z, Schneiderman R, et al. Disruption of cancer cell replication by alternating electric fields [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(9): 3288-3295
- [11] Kirson E D, Dbaly V, Tovarys F, et al. Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(24): 10152-10157
- [12] Kirson E D, Schneiderman R S, Dbaly V, et al. Chemotherapeutic treatment efficacy and sensitivity are increased by adjuvant alternating electric fields (TTFields) [J]. *BMC Med Phys*, 2009, 9: 1
- [13] Kirson E D, Giladi M, Gurvich Z, et al. Alternating electric fields (TTFields) inhibit metastatic spread of solid tumors to the lungs[J]. *Clin Exp Metastasis*, 2009, 26(7): 633-640
- [14] Stupp R, Wong E T, Kanner A A, et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(14): 2192-2202
- [15] Ram Z, Gutin P H, Stupp R. Subgroup and quality of life analyses of the phase III clinical trial of NovoTTF-100A versus best standard chemotherapy for recurrent glioblastoma [J]. *Neuro Oncol*, 2010, 12(Suppl 4): iv36-iv57
- [16] Pless M, Droege C, Roger von Moos, et al. A phase I/II trial of Tumor Treating Fields (TTFields) therapy in combination with pemetrexed for advanced non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2013, 81(3): 445-450
- [17] Hanna N, Shepherd F A, Fossella F V, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(9): 1589-1597
- [18] Sjöström S, Andersson U, Liu Y, et al. Genetic variations in EGF and EGFR and glioblastoma outcome [J]. *Neuro Oncol*, 2010, 12(8): 815-821
- [19] Burnette R R, Ongpipattanakul B. Characterization of the pore transport properties and tissue alteration of excised human skin during iontophoresis[J]. *J Pharm Sci*, 1988, 77(2): 132-137
- [20] Salzberg M, Kirson E, Palti Y, et al. A pilot study with very low-intensity, intermediate-frequency electric fields in patients with locally advanced and/or metastatic solid tumors [J]. *Onkologie*, 2008, 31(7): 362-365