

【综述】

Notch 信号通路及其与疾病间关系研究进展

王子含, 阿基业, 王广基, 谢媛*

中国药科大学 江苏省药物代谢动力学重点实验室, 江苏 南京 210009

摘要: Notch 信号通路进化保守, 分为经典通路和非经典通路。生理上, Notch 受体经 3 次切割后释放胞内结构域 NICD 至细胞核中, 调节靶基因的转录, 对动物发育、组织更新修复等生物过程进行调控; 病理上, Notch 的遗传突变或信号异常可促进或抑制多种疾病的进展, 在癌症和非癌性疾病中存在着复杂机制。虽然在研药物较多, 涉及 Notch 信号通路的各个环节, 但仍未有明确有效的上市药物。因此对 Notch 途径进行更深入的研究, 依照疾病类型及 Notch 信号通路不同环节进行整体评估和探讨, 进而发现更有希望的靶向 Notch 的治疗方法是必要的。

关键词: Notch; 信号通路; 靶向治疗; 癌症

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376 (2023) 09-2006-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.09.023

Research progress of Notch signaling pathway and diseases

WANG Zihan, A Jiye, WANG Guangji, XIE Yuan

Key Laboratory of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract: Notch signaling pathway evolved conservatively. The Notch signaling pathways include 'canonical' and 'non-canonical' pathways. Physiologically, the intracellular domain NICD is released into the nucleus after Notch receptor is cleaved three times, and then regulates biological processes such as animal development, tissue renewal and repairment by regulating the transcription of target genes in nucleus. Notch genetic mutations or signaling abnormalities can promote or inhibit the progression of various diseases and the mechanism is complex in cancer and non-cancer diseases. A series of drugs candidates involved in the Notch signaling pathway have been evaluated although there are no drugs on the market yet. Therefore, it is necessary to study the Notch pathway thoroughly.

Key words: Notch; signal pathway; targeted therapy; cancer

Notch 基因自发现以来已有 100 余年历史, 最初在黑腹果蝇中被发现并命名^[1], 随后在多个物种中鉴定出具有相似结构和信号成分的 Notch 同源物。Notch 受体通过与配体结合并发生蛋白水解裂解, 进而释放胞内结构域 NICD 并易位至细胞核, 在细胞核内启动 Notch 靶基因的转录。作为一种高度保守的信号通路, Notch 信号在生长、发育、组织修复等多种生物过程中发挥重要作用, 随着时间、细胞类型发生变化, Notch 信号可产生不同甚至相反的生物学效应, 机制复杂, 至今仍未有针对 Notch 信号通路的在研药物被批准上市, 因此有必要从整体水

平对 Notch 信号通路进行梳理和阐述。针对不同疾病类型对 Notch 信号的机制进行概括总结, 探讨 Notch 信号通路与各种疾病间的关系, 进一步总结近年来靶向 Notch 信号通路的治疗手段, 为以 Notch 信号通路为靶点的疾病治疗药物和手段提供参考, 为新药研发开拓思路。

1 Notch 的生理意义

1.1 Notch 信号通路

研究人员在 20 世纪初研究黑腹果蝇 *Drosophila melanogaster* 突变体时首次发现了 Notch 基因^[1], 随后又在非洲爪蟾 *Xenopus* 中发现了其同

收稿日期: 2023-05-10

第一作者: 王子含(1996—), 女, 硕士研究生, 研究方向为药动学。E-mail: wz_h_9606@163.com

*通信作者: 谢媛, 女, 副教授, 研究方向为药动学。E-mail: yuanxie58@yahoo.com

源物 *Xotch*^[2], 并将哺乳动物 *Notch* 基因的 cDNA 克隆出来进行研究, *Notch* 信号作为一种高度保守的信号通路, 参与器官的形成、组织的修复和功能等各种生物过程^[3]。

Notch 信号通路主要由4部分构成: *Notch* 配体、*Notch* 受体、DNA 结合蛋白以及下游靶基因, 其中任何一个因素的改变都可能对 *Notch* 信号的传递产生影响。人类中 *Notch* 受体分为 *Notch1*~4, 配体包括 δ 样配体 1 (DLL1)、 δ 样配体 3 (DLL3)、 δ 样配体 4 (DLL4)、Jagged-1 (JAG1) 和 Jagged-2 (JAG2)。*Notch* 受体和配体相似, 均是跨膜蛋白, 细胞外结构域含有多个 EGF-like 重复序列, 功能和表达水平受内吞和泛素化控制。

Notch 信号通路分为经典通路和非经典通路, 主要受到糖基化、受体的转运、配体的泛素化、顺式抑制及受其他信号的调控。*Notch* 经典通路: 经过转录和翻译, *Notch* 前体在内质网中产生, 并在 EGF 样重复结构域发生糖基化。糖基化后的受体易位至高尔基体, 经呋喃样蛋白酶催化, *Notch* 被切割为成熟的异二聚体 (S1 裂解), 随后结合到 *Notch* 受体细胞外结构域的配体泛素化启动内吞作用, 诱导受体构象改变, 暴露受体 S2 切割位点, 通过 ADAM10/TACE 金属蛋白酶对 *Notch* 细胞外结构域切割 (S2 裂解)^[4], 启动信号传递。之后 *Notch* 受体在 γ -分泌酶作用下进行 S3 裂解, 释放出胞内结构域 (NICD), 即 *Notch* 效应体形式。NICD 在细胞质中降解或转运至细胞核中与 DNA 结合蛋白 RBP-J κ 结合, RBP-J κ 招募 Mastermind 样转录共激活因子 1 (MAML1)

形成辅激活因子复合物, 最终启动 *Notch* 靶基因的转录 (图1)。

除 *Notch* 经典通路外, *Notch* 信号还可不依赖于典型配体或 RBP-J κ 介导的转录, 也无需切割, 即 *Notch* 非经典通路^[3-4]。细胞膜上成熟的 *Notch* 受体一部分通过经典通路与配体结合, 另一部分被内吞, 在溶酶体中降解或在核内体中激活 (不依赖配体) 参与非经典通路, 这种激活方式对 T 细胞发育至关重要, 如 T 细胞受体 (TCR) 介导的自我放大。NICD 可在细胞质、细胞核中与其他通路 (如 TGF- β 、Hippo、Wnt、AKT、PTEN、mTORC 或 NF- κ B 通路等) 相互作用, 直接调节靶基因转录 (图1)。

Notch 受体水平受多种信号调控, 如 AKT、RUNX1、SIRT6、CBFB、DEC1 和非编码 RNA 等, 如在慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 进展过程中, AKT 激活可驱动细胞-细胞相互作用, 引发 DLL1 过表达, 促进 *Notch1* 的激活, 最终促进 CLL 向侵袭性淋巴瘤转化。

与其他经典信号转导过程不同, 典型的 *Notch* 信号通路的特点是在转导过程中缺乏级联放大, 通路中的微小偏差可能会产生至关重要的影响。由于 *Notch* 的受体和配体都受到广泛的翻译后修饰, 二者在合成、分泌以及内吞和降解过程中受到广泛的影响, 转录水平上 *Notch* 激活产生的基因不同, 信号也存在很大的差异^[3], *Notch* 信号可通过细胞类型、基因量或时间依赖的方式诱导产生不同甚至相反的生物学效应。

1.2 *Notch* 信号通路在器官发育和修复中的作用

哺乳动物的早期胚胎发育离不开信号传导途

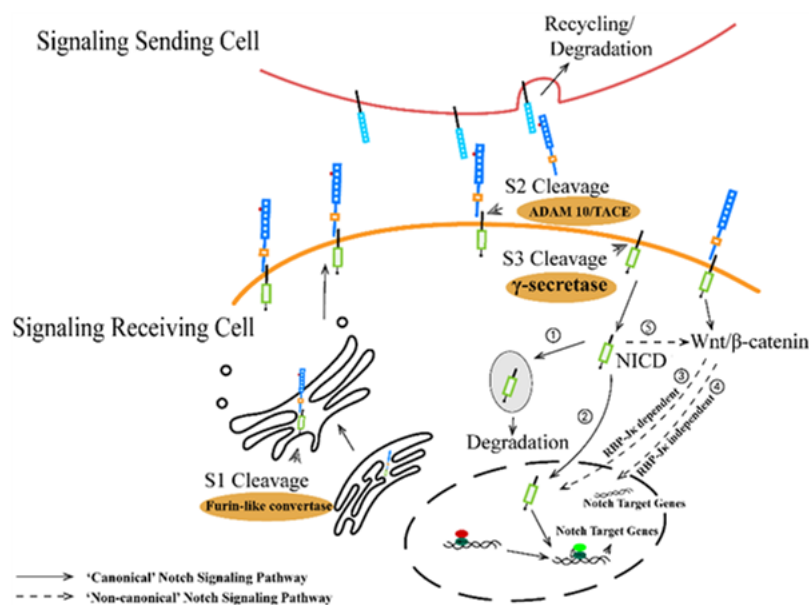


图1 *Notch* 信号通路

Fig. 1 *Notch* signaling pathway

径之间的相互作用,Notch信号通路是涉及胚胎和成年细胞命运的主要调控途径,作为一种高度保守的信号通路,Notch信号在胚胎发育的早期活跃,在身体发育成熟阶段水平较低,其缺乏可导致胚胎死亡^[3]。

在祖细胞和干细胞中,Notch信号通路可促进去分化和自我更新,维持祖细胞的干性以及干细胞库,同时参与细胞命运的选择,诱导祖细胞的固定分化,如肝母细胞分化为胆管谱系细胞。器官损伤时,Notch信号可与其他发育和形态发生信号通路一起被重新激活,协调不同细胞类型和成年祖细胞的相互作用、分化和增殖,进行组织修复,这些信号通路失调可能最终导致癌变^[5]。

早期关于部分肝切除术(PH)的研究表明,siRNA介导 *Jagged1* 或 *Notch1* 基因沉默后,肝细胞增殖能力降低^[6]。最近有研究发现,Notch1在所有肝细胞区室(*MxCre Notch1^{lox/lox}*)中的失活引起了类似于结节性再生增生(NRH)的病变,这是由于肝窦上皮细胞(LSECs)内Notch信号中断导致LSEC去分化和增殖,新血管形成或畸形,以及几种血管分泌信号的失活,从而影响血管生成以及PH后肝细胞与肝再生相关的旁分泌信号^[7]。

2 Notch信号通路与疾病的关系

如前所述,Notch信号通路对于机体的发育和稳态至关重要,其与疾病的发生发展也关系密切。*Notch*基因突变或信号失调可引发不同疾病,包括与突变相关的遗传疾病以及与突变无关的疾病。大多数由Notch突变引起的遗传疾病发病率低,缺乏有效治疗,Notch信号异常引起的非突变型疾病大多具有相应的发育特征。在癌症方面,Notch信号在不同癌症中发挥着不同的作用,既可以在一些癌症中促进肿瘤的发展,也可以在一些癌症中发挥抑癌作用,需要依据癌症的类型具体研究。

2.1 与突变相关的Notch信号表达异常

散发性或家族性的先天性脊柱侧弯(CS)是指由胎儿脊柱发育不良引起的至少一个脊柱节段的侧弯,研究表明CS与遗传因素、环境因素、发育异常、Notch信号通路密切相关。编码Notch通路相关(*HES7*、*LFNG*、*MESP2*、*DLL3*)的基因突变可导致人类严重的先天性椎体缺陷^[8]。如*DLL3*基因突变是常染色体隐性脊柱肋骨发育不良的主要原因,此外,作为下游基因,*Mesp2*敲除可导致小鼠脊髓软骨发育不良,这是目前研究CS的主要模型^[9]。

Alagille综合征(ALGS)是一种常染色体显性

遗传疾病,表现为多系统发育障碍,尤其是胆管缺乏,主要由编码Notch信号通路基本成分的*Jag1*突变引起。在患者和小鼠模型的病理组织中,Adams等^[10]发现SOX9的表达水平与ALGS肝损害的严重程度呈负相关,在*Jag1^{+/-}*小鼠模型中,过表达SOX9可减少胆管损失。一种解释是,过表达的SOX9可以被招募到Notch2启动子上增加其表达,弥补JAG1配体表达的下降。这些新的研究模型和相关实验数据促进和指导了ALGS的进一步研究。

伴有皮质下梗死和白质脑病的脑常染色体显性动脉病(CADASIL)是成人卒中和血管性痴呆最常见的遗传性病因。*Notch3*作为CADASIL中涉及的基因,主要在全身动脉平滑肌细胞中表达,致病突变改变了Notch3细胞外结构域中半胱氨酸残基的数量,使其积聚在小动脉中。*Notch3*敲除小鼠小动脉结构明显异常,血管平滑肌缺失,可模拟CADASIL部分血管变化。有研究尝试构建基于非整合诱导多能干细胞(iPSC)的疾病模型,提出CADASIL血管内皮细胞中核因子-κB(NF-κB)的激活部分归因于Notch信号的激活,为CADASIL提供了潜在的治疗策略^[11]。Daniel等^[12]首次报道了专门针对CADASIL样聚集的Notch3细胞外结构域的主动免疫疗法,成功减少CADASIL小鼠模型中的Notch3积累,支持进一步临床应用的开发,使CADASIL患者受益。

2.2 与突变无关的Notch信号表达异常

鉴于Notch信号通路在肺中稳态和再生的各种重要作用,Notch信号的失调可导致多种呼吸系统疾病,如间质性肺纤维化(IPF)、慢性阻塞性肺病(COPD)、肺动脉高压(PAH)和肺癌等,γ-分泌酶抑制剂(GSI)的临床前研究证明抑制Notch信号可以降低哮喘表型^[13],Notch信号通路在促进Th2细胞淋巴结消退和肺迁移中发挥重要作用^[14]。

Notch信号通路在调节关节软骨生理和病理过程中具有双重性,其作用取决于时间和空间因素:关节软骨中持续的Notch信号传导可激活ERK、p38 MAPK等途径,导致早期和进展性骨关节炎样病变,而短暂的Notch激活增强了正常生理条件下软骨基质的合成并促进关节的维持^[15]。

代谢相关性脂肪性肝病(非酒精性脂肪性肝病,NAFLD)是全球最常见的肝脏疾病之一,非酒精性脂肪肝性肝炎(NASH)作为NAFLD的亚型,表现为脂肪变性、肝细胞损伤及炎症等。健康成人肝细胞中几乎无Notch活性,而在单纯脂肪变性中活性

轻度升高,在小鼠/人的NASH/纤维化中显著增加。在NASH患者或高脂饮食诱导的NASH小鼠模型中,Notch1/Notch2的表达升高可激活新脂肪生成,增加脂肪变性^[16-17]。持续的Notch信号在脂质积聚的情况下可诱导纤维化^[18],这种异常Notch激活可能主要是由于细胞间TLR4触发JAG1/Notch信号,Notch活化的肝细胞可通过下游转录因子SOX9上调分泌型磷酸蛋白1(SPP1)的表达,促进肝细胞骨桥蛋白(OPN)的分泌,激活肝星状细胞(HSC)进而诱导肝纤维化。研究表明,营养诱导的哺乳动物雷帕霉素靶标(mTOR)的激活可能导致肝脂含量增加,Pajvani等^[19-20]证明,Notch信号可增强mTOR复合物1(mTORC1)功能和SREBP1c介导的脂肪生成,抑制肝Notch信号可以减少脂肪从头合成(DNL),阻断mTORC1活性,从而预防肝脂肪变性。

2.3 癌症中的致癌基因

Notch作为一种原发效应因子参与很多癌症过程。在血液恶性肿瘤中,50%以上的T细胞急性淋巴细胞白血病(T-ALL)患者存在体细胞Notch1的激活突变,Notch1细胞外异二聚结构域(HD)不稳定突变可促进非经典通路的激活,破坏细胞内C端PEST结构域的突变可以增加NICD1的半衰期。还可直接通过特定的lncRNAs调控T-ALL细胞的恶性增殖,通过G(1)相蛋白cyclin D3、CDK4和CDK6的表达调节T-ALL细胞周期的进展^[21]。

Notch信号在肝细胞癌(HCC)中的作用尚不明确,约30%的人类HCC样本显示出Notch信号激活,肝细胞中的内源性Notch激活可抑制 β -连环蛋白(β -catenin)的信号传导,促进HCC的上皮-间充质转化(EMT),从而促进HCC迁移和侵袭^[22]。然而在肿瘤进展过程中,通过E2F转录因子激活Notch途径可作为减缓HCC生长的负反馈机制^[23],根据驱动基因的不同,Notch可同时具有促肿瘤和抗肿瘤功能^[24],如在HCC组织和细胞系,NICD/Snail共表达增加p53WT背景下HCC的侵袭性,相反,在p53Mut背景下,Notch1的激活具有抗癌作用^[25]。虽然上述研究显示Notch在HCC中的作用相互矛盾,但其仍主要被认为是致癌因子。

Notch激活也表现在其他癌症中,如肺腺癌(LUAD)患者中Notch1、Notch3高表达,调节肿瘤启动细胞的表型,促进肿瘤进展和转移;在结直肠癌中Notch信号可重塑肿瘤微环境,上调结肠癌干细胞增殖和分化,促进结直肠癌(CRC)细胞侵袭和

转移^[26];卵巢癌中Notch3通过JAG1-Notch3激活发挥致癌作用,并通过VEGFR2启动子甲基化,促进卵巢癌的血管生成^[27]。

2.4 在癌症中的抑癌作用

Notch也可作为抑癌因子发挥抗肿瘤作用,如在神经内分泌肿瘤和鳞状细胞癌(SCC)中,Notch可通过调节具有恶性作用的转录因子、激活下游的抑制基因、抑制细胞周期等方式达到抗肿瘤效果^[28]。

二代测序技术(NGS)揭示了Notch家族成员的功能丧失突变是各种鳞状细胞癌中复发最严重的突变之一,包括食管鳞状细胞癌(ESCC)、膀胱鳞状细胞癌、肺鳞状细胞癌、皮肤鳞状细胞癌(cSCC)以及头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)等。除Notch受体家族外,突变还可发生在Notch配体中,如cSCC中的JAG2突变导致功能丧失或下调,促进肿瘤生长^[29]。

3 基于Notch信号通路的治疗手段

作为基本且经典的信号通路,Notch信号通路在大多数组织中对发育和稳态都至关重要,失调可导致各种疾病,因此靶向Notch的治疗策略从未停止,当前许多相关药物研究处于临床前或临床试验中,针对Notch信号通路各个阶段,研究人员开发出多种Notch靶向治疗手段。

3.1 分裂抑制剂

3.1.1 S1裂解抑制剂 在内质网中产生的Notch前体糖基化后移位至高尔基体进行S1裂解,此过程需要 Ca^{2+} 的参与,作为调节ATP依赖性钙泵的重要辅因子,肌内质网 Ca^{2+} -ATP酶(SERCAs)对Notch信号至关重要^[30],抑制SERCAs活性可通过阻止突变型Notch1转移至细胞表面来阻断Notch信号。如在CLL中,贝普地尔(bepiridil)可减少细胞内质网(ER)中的 Ca^{2+} ,从而阻碍蛋白质的运输,改变Notch1的翻译、转运和成熟^[31]。多个SERCA型 Ca^{2+} 通道抑制剂[如克罗丹二萜干酪蛋白J、环哌啶酸(CPA)、地中海黄醇(thapsigargin)等]在不同的疾病模型中表现出强烈的抗Notch1活性。

3.1.2 S2裂解抑制剂 Notch配体-受体结合能够通过ADAM10/TACE金属蛋白酶(也称ADAM17)对Notch细胞外结构域进行蛋白水解切割,调节Notch1信号的传递速度(S2裂解)。作为S2切割的关键酶,ADAM的抑制可靶向整个Notch通路。如Notch/ADAM17抑制剂ZLDI-8可在化疗耐药的非小细胞肺癌中诱导肺癌细胞凋亡,抑制耐药肺癌细

胞的迁移、侵袭和EMT^[32],在肝细胞癌HCC中减少Notch NICD的释放,改善抗癌药物的效果^[33]。靶向ADAM-17的miR-3163对Notch信号通路的抑制可增强HCC细胞对分子靶向药物(如索拉非尼)的敏感性^[34]。ADAM-10抑制剂GI254023X可作为胶质母细胞瘤的潜在治疗方法,抑制癌细胞的生长^[35]。

3.1.3 γ 分泌酶抑制剂 Notch信号从细胞外到细胞内的传输依赖于 γ -分泌酶复合物介导的S3裂解,表明 γ -分泌酶功能与Notch信号转导密切相关^[3]。 γ -分泌酶抑制剂(GSIs)在临床试验中首先应用于阿尔茨海默病(AD)的治疗,然而由于严重的Notch相关不良事件,该研究于III期试验完成前被终止^[36]。

在临床前研究中,GSIs仍作为一种癌症治疗方法被广泛研究,在多种癌症中显示出抗肿瘤活性,如在肝细胞癌中,使用 γ -分泌酶抑制剂DAPT,或将DAPT与CD147定向抗体HAb18联合使用,可有效治疗原位移植的人HCC肿瘤^[37]。NMK-T-057在乳腺癌中诱导细胞凋亡、抑制EMT和干性^[38]。靶向 γ -分泌酶的研究也在结直肠癌、前列腺癌、胶质瘤等其他癌症中进行,然而,大多数都表现出剂量限制性毒性,很少有药物进入III/IV期临床试验。

作为一种优于GSIs的选择, γ -分泌酶调节剂(GSMs)可对 γ -分泌酶的催化活性进行修饰,使部分Notch信号功能得以维持,理论上可改善不良反应。靶向PSEN1(γ -分泌酶复合物的一个重要催化亚类)的选择性抑制剂MRK-560已被证明可有效减少突变型Notch1的加工,引起T-ALL细胞周期阻滞,而无相关肠道毒性,为靶向T-ALL提供了一种安全有效的潜在治疗策略^[39]。

3.2 靶向Notch配体药物

鉴于抑制整个Notch通路可导致严重不良事件,因此研究人员针对不同的受体和配体开发出特定抗体,以精确靶向Notch信号,其中针对配体的抗体主要涉及JAG1、DLL3、DLL4、JAG2/DLL1。

3.2.1 JAG1 Notch信号及其配体Jagged1(JAG1)是癌症治疗中有吸引力的靶点,研究表明Jagged1可以在不参与Notch信号传导的情况下激活基因的表达并转化肾上皮细胞,提示Jagged1可能具有独立的信号传导功能,Adam等^[40]分别向原位卵巢癌模型小鼠中递送抗人Jagged1 siRNA-CH及抗鼠Jagged1 siRNA-CH,结果显示2种Jagged1 siRNA-CH可降低肿瘤质量,逆转紫杉烷类药物耐药性,为卵巢癌的治疗提供一种有效的策略。

3.2.2 DLL3 DLL3作为Notch信号的配体,在小

细胞肺癌(SCLC)和其他高级别神经内分泌肿瘤的细胞表面高度上调,在SCLC中,抗DLL3抗体-药物偶联物已被证明具有较好的临床前和临床活性^[41]。然而相关药物Rova-T的临床研究因其安全性及生存期均较低而被终止。

3.2.3 DLL4 DLL4是肿瘤血管生成和癌症干细胞的重要调节因子,在许多人类癌症中被激活。特异性DLL4阻断剂和电离辐射联合使用可促进非功能性肿瘤血管生成和广泛的肿瘤坏死,从而抑制肿瘤生长。靶向DLL4的IgG2人源化单克隆抗体地姆珠单抗(demcizumab)在实体瘤I期临床研究中以最小剂量和较短暴露时间显示出抗肿瘤活性,但其不良反应较多,可引起高血压,长期给药增加充血性心力衰竭风险,剂量优化后,地姆珠单抗联合紫杉醇在铂类耐药卵巢癌患者中总缓解率(ORR)及临床获益率升高,未观察到剂量限制性毒性(DLT)^[42]。

3.3 靶向Notch受体的抗体

前面提到,突变Notch1不仅可诱导T-ALL细胞增殖,还可以作为胶质瘤、结直肠癌及其他恶性肿瘤的致癌基因,因而成为一种可能的抗肿瘤靶点。在I期临床试验中,靶向Notch1并抑制通路激活的单克隆抗体布隆妥珠单抗(brontictuzumab)在实体瘤患者中进行了测试,在腺样囊性癌(ACC)和Notch1通路激活的受试者中可观察到疗效信号。除了肿瘤激活,Notch1还促进依赖于调节性T细胞(Treg)的免疫反应,在临床前试验中,选择性抑制Notch1可增强Treg功能,以抑制炎性关节炎的进展^[43]。

Notch2对肝癌发生是必不可少的,其失调还与胃癌、胶质瘤、B细胞恶性肿瘤、鳞状细胞癌等相关。硼替佐米和 γ -分泌酶抑制N-[N-(3,5-二氟苯乙酰基)-L-丙氨酰基]-S-苯基甘氨酸叔丁酯(DAPT)联合使用可有效抑制Notch2,1项研究发现,抗氧化剂N-乙酰半胱氨酸(NAC)通过诱导Notch2溶酶体降解,介导抗氧化剂非依赖性Notch2蛋白水平降低,最终可减少胶质瘤细胞的增殖、迁移和生长^[44]。

Notch3最初在增殖的神经上皮中被描述,在各种肿瘤中起促进因子的作用,如血管瘤、T细胞淋巴瘤、鼻咽癌、乳腺癌、肝细胞癌、卵巢癌等。OMP-59R5(Tarextumab)可阻断Notch2和Notch3,对多种肿瘤有效,已开展胰腺导管腺癌(PDAC)、SCLC(NCT01859741)和其他实体肿瘤的相关临床试验,然而在PDAC患者中使用Tarextumab可见无进展

生存期短、腹泻和血小板减少症等不良反应^[45]。

Notch4 在不同类型癌症中的功能不同,阻断 Notch4 的活化可能会对 Notch1~3 受体造成潜在影响。因此,需要进一步的研究来阐明 Notch4 与其他 Notch 受体之间的关系,进而了解 Notch4 靶向疗法的潜在风险和疗效^[46]。

3.4 转录阻滞剂和信号激动剂

激活靶基因的转录是 Notch 信号传导的最后一步,因此靶向转录可有效阻断 Notch 信号。Notch 转录依赖于 Notch 三元复合体(NTC),其中包含 DNA 结合蛋白 CSL[也称为 CBF-1/RBPJ, Su(H)或 Lag-1], NICD 和 Mastermind 样转录共激活因子 1(MAML1)。RBPJ 的小分子抑制剂 RIN1 类似于 RBPJ 的 siRNA 沉默,可抑制血液癌细胞系的增殖,并促进骨骼肌与 C2C12 成肌细胞的分化^[47]。MAML1 的小分子抑制剂 IMR-1,可破坏 MAML1 对染色质上 Notch 转录激活复合物的募集,从而减弱 Notch 靶基因转录,抑制 Notch 依赖性细胞系的生

长,显著消除患者来源的肿瘤异种移植物的生长,因此可作为胰腺癌的潜在治疗策略^[48]。Notch 转录激活复合物的口服活性小分子抑制剂 CB-103 可产生功能缺失的 Notch 表型,抑制人类乳腺癌和白血病异种移植物的生长,而不引起其他 Notch 抑制剂的剂量限制性肠道毒性^[49]。

Notch 信号既可以加速也可以抑制癌症的进展,因此增强 Notch 信号也可成为一种有针对性的治疗策略,如有研究证明白杨素和橙皮素化合物在 Notch1 缺陷的间变性甲状腺癌中可激活 Notch 信号,抑制肿瘤生长^[50]。

靶向 Notch 信号通路各环节的相关治疗药物汇总见表 1。

4 结语与展望

本文综述了 Notch 信号通路生理意义、在器官发育和修复中的作用、与疾病的关系,并阐述了靶向 Notch 相关疾病的治疗方法和药物。如前所述,Notch 信号在不同组织以及相同组织不同时间可发

表 1 靶向 Notch 信号通路的治疗药物

Table 1 Drugs targeting Notch signaling pathway

治疗手段	药物	疾病	机制
S1 裂解抑制剂	贝普地尔(Bepridil) ^[31]	慢性淋巴细胞白血病(CLL)	抑制 S1 裂解
S2 裂解抑制剂	ZLDI-8 ^[32]	非小细胞肺癌、肝细胞癌(HCC)	抑制 S2 裂解及 NICD 释放
	miR-3163 ^[34]	肝细胞癌(HCC)	抑制 S2 裂解
	GI254023X ^[35]	胶质母细胞瘤	抑制 S2 裂解
γ 分泌酶抑制剂	DAPT ^[37]	肝细胞癌(HCC)	抑制 S3 裂解
	NMK-T-057 ^[38]	乳腺癌	诱导细胞凋亡,抑制 EMT 和干性
	MRK-560 ^[39]	T 细胞急性淋巴细胞白血病(T-ALL)	选择性抑制 γ 分泌酶的催化亚类 PSEN1,减少突变型 Notch1 的加工
靶向 Notch 配体	Jagged1 siRNA-CH ^[40]	卵巢癌	靶向 Notch 配体 Jagged1,阻断 Jagged1 的信号传导
	Rova-T ^[41]	小细胞肺癌(SCLC)	靶向 Notch 配体 DLL3
	地姆珠单抗(Demcizumab)联合紫杉醇 ^[42]	铂类耐药卵巢癌	特异性阻断 Notch 配体 DLL4
靶向 Notch 受体	Brontictuzumab	腺样囊性癌(ACC)	靶向 Notch1,抑制通路激活
	反义 Notch1(NAS) ^[43]	性关节炎	选择性抑制 Notch1,增强 Treg 功能
	N-乙酰半胱氨酸(NAC) ^[44]	胶质瘤	诱导 Notch2 溶酶体降解
	OMP-59R5 (Tarextumab) ^[45]	胰腺癌	阻断 Notch2、Notch3
转录阻滞剂	RIN1 ^[47]	血液癌	抑制 Notch 三元复合体中 DNA 结合蛋白 CSL
	IMR-1 ^[48]	胰腺癌	抑制 Notch 三元复合体中 MAML1,减弱 Notch 靶基因转录
	CB-103 ^[49]	乳腺癌、白血病	产生功能缺失的 Notch 表型
信号激动剂	白杨素和橙皮素化合物 ^[50]	间变性甲状腺癌	激活 Notch 信号

挥双重作用,机制复杂,因此在研究疾病中的Notch信号通路时需考虑组织特异性、时程变化以及可能涉及的下流信号等。在实际应用中,由于泛Notch抑制剂可诱导细胞毒性,产生广泛的副作用,故应考虑探索选择性靶向Notch信号治疗策略,以达到更好的疗效。综上,Notch信号在机体中作用复杂多变,需对其总体机制和具体组织和疾病中的Notch信号通路详细理解,从而开发出高疗效、低细胞毒性的治疗策略,应用于疾病研究和实际的医疗实践中。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Metz C W, Bridges C B. Incompatibility of mutant races in *Drosophila* [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1917, 3(12): 673-678.
- [2] Coffman C, Harris W, Kintner C. *Xotch*, the *Xenopus* homolog of *Drosophila notch* [J]. Science, 1990, 249 (4975): 1438-1441.
- [3] Zhou B H, Lin W L, Long Y L, et al. Notch signaling pathway: Architecture, disease, and therapeutics [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 95.
- [4] Adams J, Jafar-Nejad H. The roles of Notch signaling in liver development and disease [J]. Biomolecules, 2019, 9 (10): 608.
- [5] Pibiri M, Simbula G. Role of the Hippo pathway in liver regeneration and repair: Recent advances [J]. Inflamm Regen, 2022, 42(1): 1-26.
- [6] Köhler C, Bell A W, Bowen W C, et al. Expression of Notch-1 and its ligand Jagged-1 in rat liver during liver regeneration [J]. Hepatology, 2004, 39(4): 1056-1065.
- [7] Dill M T, Rothweiler S, Djonov V, et al. Disruption of Notch1 induces vascular remodeling, intussusceptive angiogenesis, and angiosarcomas in livers of mice [J]. Gastroenterology, 2012, 142(4): 967-977.e2.
- [8] Umair M, Younus M, Shafiq S, et al. Clinical genetics of spondylocostal dysostosis: A mini review [J]. Front Genet, 2022, 13: 996364.
- [9] Nóbrega A, Maia-Fernandes A C, Andrade R P. Altered cogs of the clock: Insights into the embryonic etiology of spondylocostal dysostosis [J]. J Dev Biol, 2021, 9(1): 5.
- [10] Adams J M, Huppert K A, Castro E C, et al. Sox9 is a modifier of the liver disease severity in a mouse model of alagille syndrome [J]. Hepatology, 2020, 71(4): 1331-1349.
- [11] Ling C, Liu Z P, Song M S, et al. Modeling CADASIL vascular pathologies with patient-derived induced pluripotent stem cells [J]. Protein Cell, 2019, 10(4): 249-271.
- [12] Oliveira D V, Coupland K G, Shao W C, et al. Active immunotherapy reduces NOTCH₃ deposition in brain capillaries in aCADASIL mouse model [J]. EMBO Mol Med, 2023, 15(2): e16556.
- [13] Huang M T, Chiu C J, Chiang B L. Multi-faceted Notch in allergic airway inflammation [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(14): 3508.
- [14] Tindemans I, van Schoonhoven A, KleinJan A, et al. Notch signaling licenses allergic airway inflammation by promoting Th2 cell lymph node egress [J]. J Clin Invest, 2020, 130(7): 3576-3591.
- [15] Liu Z Y, Chen J Q, Mirando A J, et al. A dual role for NOTCH signaling in joint cartilage maintenance and osteoarthritis [J]. Sci Signal, 2015, 8(386): ra71.
- [16] Zhu C Y, Tabas I, Schwabe R F, et al. Maladaptive regeneration—The reawakening of developmental pathways in NASH and fibrosis [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(2): 131-142.
- [17] Romeo S. Notch and nonalcoholic fatty liver and fibrosis [J]. N Engl J Med, 2019, 380(7): 681-683.
- [18] Zhu C Y, Kim K, Wang X B, et al. Hepatocyte Notch activation induces liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis [J]. Sci Transl Med, 2018, 10(468): eaat0344.
- [19] Pajvani U B, Qiang L, Kangsamaksin T, et al. Inhibition of Notch uncouples Akt activation from hepatic lipid accumulation by decreasing mTORC1 stability [J]. Nat Med, 2013, 19(8): 1054-1060.
- [20] Niture S, Gadi S S, Lin M H, et al. Cadmium modulates steatosis, fibrosis, and oncogenic signaling in liver cancer cells by activating Notch and AKT/mTOR pathways [J]. Environ Toxicol, 2023, 38(4): 783-797.
- [21] Piya S, Yang Y L, Bhattacharya S, et al. Targeting the NOTCH1-MYC-CD44 axis in leukemia-initiating cells in T-ALL [J]. Leukemia, 2022, 36(5): 1261-1273.
- [22] Zhang L, Chen J W, Yong J J, et al. An essential role of RNF187 in Notch1 mediated metastasis of hepatocellular carcinoma [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2019, 38(1): 1-15.
- [23] Viatour P, Ehmer U, Saddic L A, et al. Notch signaling inhibits hepatocellular carcinoma following inactivation of the RB pathway [J]. J Exp Med, 2011, 208(10): 1963-1976.
- [24] Luiken S, Fraas A, Bieg M, et al. NOTCH target gene *HES5* mediates oncogenic and tumor suppressive functions in hepatocarcinogenesis [J]. Oncogene, 2020, 39(15): 3128-3144.
- [25] Lim S O, Park Y M, Kim H S, et al. Notch1 differentially regulates oncogenesis by wildtype p53 overexpression and p53 mutation in grade III hepatocellular carcinoma [J]. Hepatology, 2011, 53(4): 1352-1362.
- [26] Ruland J. Colon cancer: Epithelial Notch signaling

- recruits neutrophils to drive metastasis [J]. *Cancer Cell*, 2019, 36(3): 213-214.
- [27] Mukherjee S, Sakpal A, Mehrotra M, et al. *Homo* and heterotypic cellular cross-talk in epithelial ovarian cancer impart pro-tumorigenic properties through differential activation of the Notch3 pathway [J]. *Cancers*, 2022, 14(14): 3365.
- [28] Nowell C S, Radtke F. Notch as a tumour suppressor [J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(3): 145-159.
- [29] South A P, Purdie K J, Watt S A, et al. NOTCH1 mutations occur early during cutaneous squamous cell carcinogenesis [J]. *J Invest Dermatol*, 2014, 134(10): 2630-2638.
- [30] Pagliaro L, Marchesini M, Roti G. Targeting oncogenic Notch signaling with SERCA inhibitors [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 1-17.
- [31] Baldoni S, Del Papa B, Dorillo E, et al. Bepridil exhibits anti-leukemic activity associated with NOTCH1 pathway inhibition in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(4): 958-970.
- [32] Lu H Y, Zu Y X, Jiang X W, et al. Novel ADAM-17 inhibitor ZLDI-8 inhibits the proliferation and metastasis of chemo-resistant non-small-cell lung cancer by reversing Notch and epithelial mesenchymal transition *in vitro* and *in vivo* [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 148: 104406.
- [33] Lu H Y, Chu H X, Tan Y X, et al. Novel ADAM-17 inhibitor ZLDI-8 inhibits the metastasis of hepatocellular carcinoma by reversing epithelial-mesenchymal transition *in vitro* and *in vivo* [J]. *Life Sci*, 2020, 244: 117343.
- [34] Yang B, Wang C P, Xie H, et al. microRNA-3163 targets ADAM-17 and enhances the sensitivity of hepatocellular carcinoma cells to molecular targeted agents [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(10): 784.
- [35] Liu R, Qin X P, Zhuang Y, et al. Glioblastoma recurrence correlates with NLGN 3 levels [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(7): 2848-2859.
- [36] Doody R S, Raman R, Farlow M, et al. A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(4): 341-350.
- [37] Yong Y L, Zhang R Y, Liu Z K, et al. Gamma-secretase complex-dependent intramembrane proteolysis of CD147 regulates the Notch1 signaling pathway in hepatocellular carcinoma [J]. *J Pathol*, 2019, 249(2): 255-267.
- [38] Das A, Narayanam M K, Paul S, et al. A novel triazole, NMK-T-057, induces autophagic cell death in breast cancer cells by inhibiting γ -secretase-mediated activation of Notch signaling [J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(17): 6733-6750.
- [39] Habets R A, de Bock C E, Serneels L, et al. Safe targeting of T cell acute lymphoblastic leukemia by pathology-specific NOTCH inhibition [J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(494): eaau6246.
- [40] Steg A D, Katre A A, Goodman B, et al. Targeting the Notch ligand JAGGED1 in both tumor cells and stroma in ovarian cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(17): 5674-5685.
- [41] Sabari J K, Lok B H, Laird J H, et al. Unravelling the biology of SCLC: Implications for therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(9): 549-561.
- [42] Coleman R L, Handley K F, Burger R, et al. Demcizumab combined with paclitaxel for platinum-resistant ovarian, primary peritoneal, and fallopian tube cancer: The SIERRA open-label phase Ib trial [J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 157(2): 386-391.
- [43] Choi B Y, Choi Y, Park J S, et al. Inhibition of Notch1 induces population and suppressive activity of regulatory T cell in inflammatory arthritis [J]. *Theranostics*, 2018, 8(17): 4795-4804.
- [44] Deng J, Liu A D, Hou G Q, et al. N-acetylcysteine decreases malignant characteristics of glioblastoma cells by inhibiting Notch2 signaling [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 2.
- [45] Hu Z I, Bendell J C, Bullock A, et al. A randomized phase II trial of nab-paclitaxel and gemcitabine with tarextumab or placebo in patients with untreated metastatic pancreatic cancer [J]. *Cancer Med*, 2019, 8(11): 5148-5157.
- [46] Xiu M X, Zeng X H, Shan R F, et al. Targeting Notch4 in cancer: Molecular mechanisms and therapeutic perspectives [J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 7033-7045.
- [47] Hurtado C, Safarova A, Smith M, et al. Disruption of NOTCH signaling by a small molecule inhibitor of the transcription factor RBPJ [J]. *Sci Rep*, 2019, 9: 10811.
- [48] Chen S Y, Cai K, Zheng D J, et al. RHBDL2 promotes the proliferation, migration, and invasion of pancreatic cancer by stabilizing the N1ICD via the OTUD7B and activating the Notch signaling pathway [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(11): 945.
- [49] Lehal R, Zaric J, Vigolo M, et al. Pharmacological disruption of the Notch transcription factor complex [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(28): 16292-16301.
- [50] Yu X M, Phan T, Patel P N, et al. Chrysin activates Notch1 signaling and suppresses tumor growth of anaplastic thyroid carcinoma *in vitro* and *in vivo* [J]. *Cancer*, 2013, 119(4): 774-781.