

肝细胞性肝癌相关分子信号通路的研究进展

刘强, 刘静

刘强, 刘静, 中国人民解放军第一七五医院(厦门大学附属东南医院)普外科 福建省漳州市 363000

刘强, 厦门大学医学院2011级硕士研究生, 主要从事肝胆外科的基础与临床研究.

作者贡献分布: 本文综述由刘强撰写完成; 刘静审校.

通讯作者: 刘静, 副教授, 副主任医师, 363000, 福建省漳州市漳华中路269号, 中国人民解放军第一七五医院(厦门大学附属东南医院)普外科. liujdoctor@hotmail.com
电话: 0592-2975769

收稿日期: 2013-09-24 修回日期: 2013-10-29

接受日期: 2013-11-19 在线出版日期: 2014-01-08

Signaling pathways in hepatocellular carcinoma

Qiang Liu, Jing Liu

Qiang Liu, Jing Liu, Department of General Surgery, the 175th Hospital PLA (Affiliated Dongnan Hospital of Xiamen University), Zhangzhou 363000, Fujian Province, China

Correspondence to: Jing Liu, Associate Professor, Associate Chief Physician, Department of General Surgery, the 175th Hospital PLA (Affiliated Dongnan Hospital of Xiamen University), 269 Zhanghua Middle Road, Zhangzhou 363000, Fujian Province, China. liujdoctor@hotmail.com

Received: 2013-09-24 Revised: 2013-10-29

Accepted: 2013-11-19 Published online: 2014-01-08

Abstract

Hepatocellular carcinoma is a complex multistep process involving progressive abnormalities of hepatocellular survival, proliferation, apoptosis and differentiation. Currently, accumulating evidence has demonstrated that the development of hepatocellular carcinoma is closely associated with dysregulation of several signaling pathways. Aberrant activation of these signaling cascades often leads to the over-expression of oncogenes and down-regulation of tumor suppressor genes, thus promoting cell cycle progression and apoptosis evasion. Here, we discuss some signaling pathways in hepatocellular carcinoma.

© 2014 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Signaling pathways; Receptor; Kinase

Liu Q, Liu J. Signaling pathways in hepatocellular

carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2014; 22(1): 59-66 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/59.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i1.59>

摘要

肝细胞性肝癌的发生是一个多阶段多因素的复杂过程, 涉及到肝细胞生存、增殖、凋亡和分化等方面的相关机制. 近来研究发现许多关键信号通路的异常活化与肝细胞性肝癌的关系密切, 导致癌基因过表达, 抑癌基因低表达, 细胞周期紊乱, 促进细胞凋亡. 因此, 本文就肝细胞性肝癌相关的重要信号转导通路作一综述.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 肝细胞性肝癌; 分子信号通路; 受体; 激酶

核心内容: 肝细胞性肝癌(hepatocellular carcinoma)发生是一个多途径的复杂病理发展过程, 近年来, 在肝癌中发现许多重要信号转导通路影响原癌基因过表达, 抑癌基因低表达, 细胞周期紊乱, 促进细胞凋亡. 希望通过对其实述, 寻找新的多靶点、多激酶肝癌靶向治疗药物.

刘强, 刘静. 肝细胞性肝癌相关分子信号通路的研究进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(1): 59-66 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/59.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i1.59>

0 引言

肝细胞性肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是居全球第5位的常见肿瘤, 并且在肿瘤相关性死亡中排第3位, 尤其是在受肝炎病毒影响严重的亚洲和非洲地区^[1]. HCC的治疗方法虽然有多种: 如手术治疗、经肝动脉化疗栓塞、局部消融和放疗等, 但总体疗效差^[2]. 我国的HCC患者多数发生在肝硬化的基础上, 多数患者就诊时已为中晚期HCC, 能手术切除的不到20%, 适合局部消融患者有限^[3]. 近年来, 随着分子生物学的深入研究和发现, 发现许多信号转导通路与HCC发生发展、增殖转移及预后密切相关. 目前基

■背景资料

肝细胞性肝癌是我国最常见的恶性肿瘤之一, 近年来, 许多关键细胞信号通路的异常活化与肝细胞性肝癌的发生发展密切相关.

■同行评议者

王阔, 教授, 中国人民解放军第三军医大学第三附属医院

■ 研发前沿

目前,临床上对肝细胞性肝癌治疗以手术为主,但近年来对肝细胞性肝癌信号通路中关键分子的靶向治疗成为研究热点.

于这些信号转导通路关键分子靶向治疗策略正在发展. 本文就肝细胞癌相关的信号转导通路研究进展作一综述.

1 肝细胞性肝癌血管生成相关的酪氨酸蛋白激酶信号转导通路

受体酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinases, RTKs)通路是细胞信号转导中最重要的通路之一,活化后可启动胞内一系列信号级联反应,促发有丝分裂和细胞转化等过程. 许多与RTKs相关的生长因子都与HCC发生发展相关,尤其是与HCC新生血管形成关系密切. 这为临床进行HCC分子靶向治疗提供了新的途径. RTKs相关的生长因子包括表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、纤维母细胞生长因子受体(fibroblast growth factor receptor, FGFR)、肝细胞生长因子受体(hepatocyte growth factor receptor, c-Met)、血小板衍生生长因子受体(platelet growth factor receptor, PDGFR)、胰岛素样生长因子受体(insulin-like growth factor receptor, IGF1R)、血管内皮生长因子受体(vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)等^[4]. 这些因子影响酪氨酸蛋白激酶信号转导通路,从而影响HCC增殖、转移与预后. 我们可以使用与这些因子相关的抗体或分子阻断剂,阻断相关血管的RTKs信号转导通路,有望控制HCC发展.

1.1 VEGF/VEGFR/FGFR/PDGFR信号通路 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血小板衍生生长因子(platelet growth factor, PDGF)和纤维母细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)对HCC新生血管形成、肿瘤细胞侵袭和转移起着重要作用^[5]. 文献报道,这3种因子在HCC均呈高表达,位于内皮细胞的VEGFR-1和VEGFR-2是另外两个因子的触发点,能激活RTKs中其他相关因子,而且VEGF含量与HCC术后复发和预后息息相关^[6]. 内皮细胞源性的PDGF对HCC微血管形成起着重要作用,他与PDGF受体结合,使新生血管周皮细胞和平滑肌细胞聚集,促进肿瘤微血管形成^[7]. PDGF受体阻断剂能使周皮细胞从内皮细胞中分离,提高VEGF阻断剂对血管内皮细胞的疗效^[8]. FGF能刺激机体释放胶原酶、蛋白酶、整合素等,这有利于HCC微血管初期形成,而且FGF已被证明能与VEGF协同促进HCC血管的形成和肿瘤恶化. 有实验研究证明FGF阻断剂对VEGF受体调

节因子有抑制作用^[9],同时,VEGF阻断剂和FGF阻断剂联合用药可以互相弥补各自单用时的耐药性,所以,VEGF/FGFR/PDGFR信号通路阻断剂对HCC治疗具有广阔前景.

1.2 表皮生长因子受体通路 人类ErbB/HER受体家族成员包括EGFR(ErbB1/HER1)、ErbB2(HER2/neu)、ErbB3(HER3)和ErbB4(HER4),由原癌基因*erbB1*编码的EGFR,其EGFR配体家族成员有10种以上,包括EGF、转化生长因子- α (transforming growth factor- α , TGF- α)、双调蛋白、 β 细胞素、肝素结合EGF和表皮调节素等^[10]. EGFR活化后可激活细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular-signal regulated protein kinase, ERKs)-丝裂素活化蛋白激酶磷酸酶(mitogen-activated protein kinase phosphatase, MAK)和PI3K等下游信号转导通路,参与调节细胞的分裂、分化和增殖,促进组织损伤修复,同时与肿瘤细胞周期进展、凋亡抑制、肿瘤血管生成和细胞运动、侵袭能力亦密切相关^[11]. EGFR在受TGF- α 或EGF刺激的HCC肝癌细胞中高表达,体内外实验证明EGFR阻断剂可以通过EGFR通路抑制HCC增殖和转移^[4],并且联合其他增长因子信号通路对HCC治疗具有协同作用.

1.3 胰岛素样生长因子受体通路 IGFs系统由一组配体、受体和结合蛋白组成. 配体包括胰岛素、IGF-1/2;其相应受体为胰岛素受体(IGF-1/2R);结合蛋白共有6种,即胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBP1-6). 组织中的IGFBP通过阻止IGF-1与受体结合,抑制IGF-1发挥生物学效应. IGFBPs翻译后修饰如蛋白裂解或磷酸化,可能参与了IGF的释放. IGFBP3与IGF-1的亲合力最强,决定其生物活性. 研究显示肥胖和糖尿病能明显增加肝癌患病风险性,这可能与包括IGF/IGFR在内的内分泌系统紊乱有关^[12]. 另外,12%-44%HCC患者中的IGF-1是异常增高的,他会使IGFBP3水解分裂,降低其含量,异常激活IGFR信号通路^[13]. 主要信号因子涉及IRS、Shc、PI3-K、PKB或Akt、MAPK以及Grb-2等. IGFR通路通过IRS-1介导PI3-K/Akt和MAPK途径,促使IGF-1与IGF-1受体(IGF-1R)的胞外域结合,引起跨膜IGF-1R发生自磷酸化和下游底物的磷酸化,最终将MAPK和Akt磷酸化,从而把信号传递到细胞核内,启动基因表达,发挥其促进细胞增殖和抗细胞凋亡的作用^[14].

1.4 c-MET信号通路 c-Met是一种由*c-Met*原癌基因编码的蛋白产物,并且作为肝细胞生长

因子(hepatocyte growth factor, HGF)受体, 具有酪氨酸激酶活性, 与多种癌基因产物和调节蛋白相关, 参与细胞信息传导、细胞骨架重排的调控, 是细胞增殖、分化和运动的重要因素。临床病理学研究证实, 20%-48% HCC患者的肝组织中可见c-Met基因的扩增和过度表达, 且肿瘤侵袭和临床预后常与MET高表达相关, 这可能由于内源性细胞因子HGF、EGF、IL-1和外源性乙型肝炎病毒诱导影响^[15]。c-Met信号激活方式主要有两种: 一是通过经典的HGF-c-Met途径, 二是通过脱- γ -羧基凝血酶原(Des- γ -carboxyprothrombin, DCP)-c-Met途径。肝细胞生长因子(HGF)是由间质源性细胞如成纤维细胞、平滑肌细胞等产生的一种多肽生长因子, 具有强促分裂、组织成形、诱导上皮细胞迁移、侵袭以及诱导血管生成等作用。c-Met通过与其配体HGF结合, 可以激活血管内皮细胞, 引起血管内皮细胞的增殖和迁移, 参与肿瘤新生血管的生成; c-Met活化后可激活下游RAS-MAPK/ERK、PI3K-PKB/AKT等信号通路, 参与诱导多种上皮细胞有丝分裂、存活增加、运动能力增强、向胞外基质侵袭、腺管状形态发生等, 在胚胎发育、上皮生长、组织分化、损伤修复等过程中发挥重要的调控作用^[16]。DCP是由肝癌细胞分泌并作为临床诊断肝癌的特异性肿瘤生物标志物, 他是缺乏凝血作用的异常凝血素, 由于其与HGF结构相似性, 当HGF缺乏时, DCP也可以触发c-Met信号转导通路。研究证实HGF的拮抗剂NK4可以与c-Met结合, 竞争性地抑制HGF和c-Met的相互作用, 影响HGF/c-Met信号传导途径, 从而抑制HGF诱导的肿瘤细胞侵袭转移过程^[17]。所以, 抑制HGF及其受体的靶向分子表达及活性, 延缓肿瘤发展, 这将有可能是抗HCC治疗的新突破口。

2 PI3K/Akt 信号转导通路

PI3K/Akt信号转导通路是HCC发生发展中一条主要调节通路。PI3K通过两种方式激活, 一种是与具有磷酸化酪氨酸残基的生长因子受体或连接蛋白相互作用, 引起二聚体构象改变而被激活; 另一种是通过Ras和p110直接结合导致PI3K的活化^[18]。PI3K的激活促使质膜上产生第二信使PIP3, 导致Akt磷酸化, 活化的Akt通过磷酸化作用激活或抑制其下游靶蛋白mTOR、Bad、Caspase9、NF- κ B、GSK-3、FKHR等, 进而调节细胞的增殖、分化、凋亡。PI3K-Akt信号通

路的活性被类脂磷酸酶PTEN(phosphatase and tensin homologue deleted from chromosome 10)和SHIP(SH2 inositol 5-phosphatase)负调节, 他们分别从PIP3的3和5, 去除磷酸而将其转变成PI(4,5)P2和PI(3,4)P2而降解^[19]。与人体其他组织相比, 肝脏具有高水平内源性PI3K活性, 几乎50%HCC患者有PTEN减少或缺失, 36%HCC患者PI3K突变成pik3ca(p110 catalytic subunit of PI3-K)。这些因素通过PI3K/Akt信号转导通路深深影响着HCC发生发展^[20]。

3 MAPK信号转导通路

Ras/Raf/MEK/MAPK是HCC发展中关键信号转导通路之一。许多生长因子包括EGF、IGF、VEGF、PDGF、FGFs和HGF能激活Ras/Raf/MEK/MAPK中残余的酪氨酸, 使其自身磷酸化。MAPK信号转导是以三级激酶级联的方式进行的, 首先MAP-KKK受有丝分裂原刺激磷酸化而激活, 在此基础上MAPKKK转而磷酸化激活MAPKK, 最后由MAPKK磷酸化MAPK, 使其活化进而转入核内^[21]。MAPK信号通路主要途径有Ras-Raf-ERK途径、c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)途径、p38-MAPK途径。

3.1 Ras-Raf-ERK途径 致癌基因Ras突变激发Raf的活化, 活化的Raf再通过磷酸化促分裂原激活的蛋白激酶的激酶(mitogen activated kinase kinase, MEK)环上的丝氨酸残基而将其激活, MEK再将促分裂原激活的蛋白激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)激活, 当HCC患者Ras突变率较低时, 还可以通过降低双特异性磷酸酶(dual specificity phosphatase, DUSP)激活ERK^[22]。激活的ERK进而磷酸化许多与胞质和胞膜相连的底物, 同时还可被快速地转运入细胞核去磷酸化和激活ELK-1、AP-1、TCF等涉及增殖反应的转录分子, 可以调节ETS、c-Jun、c-Fos、c-Myc、cyclin D等蛋白在HCC中表达, 影响HCC预后^[23]。另外, 激活的ERK还可以通过核糖体S6蛋白激酶-2磷酸化调节组蛋白H3磷酸化、凋亡前体蛋白Bad、转录因子CREB。ERK连续激活使磷酸化ERK不断升高, 这是肝癌细胞增殖与入侵的基础。

3.2 JNK途径 JNK途径一方面主要是通过激活的JNK使激活的转录因子c-Jun协同ERK通路一起维持细胞周期连续性; 另一方面活化的JNK不但可以和转录因子ATF2及c-Jun的氨基末端区域结合, 使转录因子的活性区域发生磷酸化, 激活转

■ 相关报道

以肝细胞性肝癌发生发展中的某一信号通路进行详细的理论和实验研究报道。

■创新盘点

与肝细胞性肝癌发生发展的信号转导通路较多,但目前报道多以单一信号转导通路报道为主,本文综合报道了与肝细胞性肝癌发生发展的相关的多条信号转导通路的研究进展。

录因子AP-1,使凋亡前体因子CD95L和TNF- α 表达上调;而且活化的JNK还能通过线粒体途径间接调节Bcl-2和Bcl-XL磷酸化,使其抗凋亡能力减弱^[24]。研究表示JNK通路能影响肝癌细胞系MHCC97H的侵袭和转移,JNK分子活性抑制剂D-JNK11能影响人肝癌细胞移植瘤和化学诱导鼠肝癌增长^[25]。

3.3 p38-MAPK途径 P38主要参与细胞炎症和增殖反应,主要有p38 α 、p38 β 、p38 γ 和p38 δ 4种表型。p38 α 是p38-MAPK通路中最重要的因子,他能调节IL-1、IL-6、TNF- α 等炎症因子的释放,同时还能增加Ros活性诱导肝细胞凋亡^[26]。IL-1、IL-6增加和Ros的累积使p38 α 表达降低,有助于抑制HCC发生;同时p38 α 还可以竞争性拮抗JNK-c-Jun通路,抑制HCC增殖^[27]。P38通路途径可下调细胞周期蛋白D1的表达,使细胞周期阻滞于G₁-S期和G₂-M期,同时还可以影响抑癌基因p53下游基因Gadd45a,调节早期HCC发展^[28]。

MAPK信号转导通路的突变深深影响着HCC发展,60%HCC和肝硬化患者中发现TGF- α 、BTC、HB-EGF、IGF-II、AR的过表达,且3条信号通路间存在协同作用^[29]。因此,降低Ras/Raf/MEK/MAPK通路磷酸化水平有望对HCC治疗带来巨大福音。

4 Wnt/ β -Catenin信号转导通路

Wnt/ β -Catenin是HCC中常见且研究得较为透彻的Wnt经典信号通路^[30]。Wnt/ β -Catenin转导途径在肝癌细胞中是激活的,在正常细胞中却是无活性的。当细胞分泌的Wnt蛋白同时与细胞跨膜受体Frz及辅助受体LRP5/6结合后,即触发细胞内的信号转导,活化细胞质内Dsh,Dsh的活化抑制了细胞质内 β -catenin与Axin-APC-GSK-3 β 等形成降解复合物,导致 β -catenin在细胞质内积累并转移至细胞核内,继而与转录因子TCF/LEF相结合,刺激Wnt信号靶基因*c-myc*、*cyclin D1*、*MMP-7*、*CD44*和*Claudin-1*等的转录,调控细胞生长^[31]。在没有Wnt信号刺激的情况下, β -Catenin与糖原合成激酶GSK3 β 、结直肠息肉腺瘤蛋白APC及轴蛋白Axin形成多聚蛋白酶复合体,酪蛋白激酶CKI α 和糖原合成激酶GSK3 β 对丝氨酸和苏氨酸残基磷酸化在泛素多聚蛋白酶复合体作用下,将 β -Catenin降解^[32]。

30%HCC患者发生可能与 β -Catenin磷酸化降解有关,如何预防 β -Catenin因磷酸化而降

解是HCC治疗关键。在乙型肝炎病毒感染后的HCC患者中,HBx蛋白通过甲基化E-钙黏蛋白启动子减少E-钙黏蛋白的表达, β -Catenin从细胞膜向细胞质转移^[33]。Suzuki等^[34]研究发现 β -Catenin在细胞质中蓄积可能是HCC发生的早期改变。除此之外,Wnt/ β -Catenin信号转导通路的许多上游调节基因在HCC中深深影响其发生发展。APC是从细胞核输出用于降解 β -Catenin的抑癌蛋白,但67%HCC患者APC被破坏,还有Wnt/ β -Catenin信号负向调节的Wnt拮抗剂sFRP1、Dvl拮抗剂HDPR1与Prickle-1在HCC患者中都是降低的,但是Wnt/ β -Catenin信号正向调节的Wnt配体Fz-7、Dvl-1、Dvl-3和PIN1却是升高的。这些因素都将使 β -Catenin进一步在细胞核中聚集,调节Wnt/ β -Catenin信号下游基因。许多细胞增殖都是通过CDK4释放的P21WAF1/CIP1来实现,而 β -Catenin能调节细胞周期蛋白D1,干扰CDK4/6向Rb磷酸化转化,使细胞周期停止在G₁、S期^[35]。

5 TGF- β 信号转导通路

TGF- β 对肝细胞生长及凋亡起着重要作用,他通过抑制肝细胞DNA合成和诱导凋亡,直接或间接损害肝细胞。哺乳动物的TGF- β 有3种亚型TGF- β 1、TGF- β 2和TGF- β 3。在胞内传递TGF- β 超家族的信号由Smads家族负责。Smads从结构和功能上可分为3个亚类,即受体调节性Smad(R-Smad),包括Smad1、2、3、5、8。其中Smad2、3与TGF- β R I相结合,共同介导的Smad(Co-Smad)是Smad4,抑制性Smad(I-Smad),包括Smad6、7^[36]。激活的TGF- β 细胞因子通过与I型和II型两种类型的TGF- β 跨膜丝氨酸/苏氨酸激酶受体结合,形成异源复合物。异源复合物使丝氨酸残基R-Smads、Smad-2和Smad-3磷酸化,介导Co-Smads4增加和磷酸化并转入细胞核,上调整合素和 β -Catenin等基因。抑制性Smad6、7与受体调节性Smad2、3竞争TGF受体,影响Smad2、3磷酸化^[37]。

TGF- β 信号转导通路影响HCC发生发展的不同阶段。在早期HCC发生阶段,TGF- β 与肝细胞损伤、细胞周期异常、肝细胞凋亡等息息相关。TGF- β II在肝细胞中异常表达可诱导细胞异常凋亡和细胞周期紊乱^[38]。在HCC进展阶段,TGF- β 信号通路能直接诱导一些关键的血管生成介质(VEGF,HIF-1)和金属蛋白酶EMT(MMP1,VIM)表达升高,同时利用TGF- β 的免疫

抑制功能来逃避免疫系统监控. 在肿瘤原发灶中肿瘤中央的细胞呈现上皮表型, 而周围的细胞常分散呈现间质细胞表型, 具有较强的运动能力, 可浸润和转移, 即所谓的上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT). 已有研究证实TGF- β 是诱导发生EMT的关键因子, 他和其他细胞因子共同协作诱导HCC的EMT发生^[39].

6 Hedgehog(Hh)信号转导通路

Hh信号通路是一条调节胚胎形成和HCC发生的重要通路, 在肝损伤患者中的组织重建和祖细胞分化中起着重要调节作用^[40]. *hedgehog*基因最早在果蝇中发现, 后发现在人类高等动物中也普遍存在, 其中研究较透彻的是sonic hedgehog(SHH). Hh信号通路成员包括hedgehog、PTCH、SMO、FU、SUFU和Gli等, 而这些组件的突变往往会导致Hh通路异常活化. 首先Hh信号分子作用于受体蛋白PTCH家族, *PTCH*为抑癌基因, 当不存在Hh蛋白时, *PTCH*受体家族(*PTCH1*和*PTCH2*)通过抑制7次跨膜蛋白Smo的活性, 从而阻断了信号传递^[41]. 随着Hh分子的出现, 这种阻断被解除, 进而激活Smo蛋白, 引起一系列下游信号传递, 最终引起锌指样转录因子Gli活化^[42].

最近研究发现Hh信号通路影响肝脏炎症性细胞累积、肝纤维化、血管重构, 这与肝硬化和肝癌等肝脏相关疾病密切相关^[43]. 肝星形细胞和肝上皮样血管内皮细胞损伤可以激活Hedgehog配体, 促发Hedgehog信号转导通路下游级联反应^[44]. 将近60% HCC患者能持续激活Smo, 引起Gli活化, 随着Hedgehog信号转导通路激活, snail、cyclin D1、c-Myc表达相应增加, 导致上皮型E-钙黏蛋白、组织黏合蛋白(tissue adhesion protein, TAP-1)表达降低, 细胞周期紊乱, 影响HCC发展及转移^[45].

7 Notch信号转导通路

完整的Notch信号通路由Notch受体、Notch配体、细胞内效应分子、DNA结合蛋白及Notch的调节分子等组成. Notch受体为单链跨膜蛋白, 目前哺乳动物中发现4种*Notch*基因, 包括*Notch1*、*Notch2*、*Notch3*、*Notch4*. Notch配体也为细胞表面表达的单链跨膜蛋白, 已发现人的Notch配体有Jagged1、Jagged2、Delta1、Delta3、Delta4. Notch信号通路在胚胎发育中对

细胞分化起着重要决定作用. 特异性受体和配体结合后, 触发Notch信号通路下游级联反应, 使Notch受体从胞质区自由转移到胞核区, 通过释放转录共抑制因子或募集转录共激活因子来影响转录因子CSL活性, 进而调节下游靶基因^[46].

研究证实Notch信号通路主要影响干细胞的自我更新和分化, 单纯Notch信号通路激活不足以导致癌症发生, 还需要影响其他致癌蛋白, 如Ras和Myc. 在许多上皮性肿瘤中, Notch相关转录因子与激活的ERK和PI3K信号通路相关, 他们不仅增加了Notch mRNA稳定性, 还参加了Notch靶基因的转录. Notch1过表达能下调*Bcl-2*、*cyclins*、*CDK2*、*Rb*的表达水平, 上调抑癌基因*p53*、*p21*的表达产物, 影响细胞周期和凋亡, 从而抑制肝癌细胞的生长^[47]. Fan等^[48]研究表明在HCC中Notch-1的表达明显上调. Herranz等^[49]发现在晚期肝癌阶段, 与DNA复制、修复和细胞周期相关的基因表达上调, 而Notch信号通路在调节细胞周期进展中有重要作用.

8 IKK/NF- κ B信号转导通路

慢性感染和炎症反应与肿瘤发生密切相关, HCC就是肝炎病毒不断诱导的慢性炎症反应结果. 在肝炎、肝纤维化、HCC中, IKK/NF- κ B信号转导通路都起着重要作用. NF- κ B是一类具有多向转录调节作用的核蛋白因子, NF- κ B的内源性抑制因子主要是I κ B抑制蛋白, 使NF- κ B停留在胞质而抑制其核易位^[50]. 在TNF- α 、IL-6、病毒蛋白触发炎症反应下, NF- κ B经I κ B蛋白激酶复合体磷酸化, 进而被泛素化和降解. 释放的NF- κ B从胞质转移到胞核, 然后在细胞凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis proteins, IAPs)、*Bcl-2*家族、TNFR-associated factor(*TRAF1*, *TRAF-2*)、JNK、c-FLIP、IEX-1L等作用下发挥抗细胞凋亡作用^[51].

肝细胞中NF- κ B持续异常激活, 将导致胆汁淤积性肝炎和HCC发生. NF- κ B抑制剂会影响肝细胞正常凋亡. 阻断IKK/NF- κ B信号转导通路会降低肝脏从慢性炎症发展为HCC可能性. 我们通过阻止异常JNK通路激活和清除ROS产物等途径, 使肝脏中NF- κ B维持在正常生理水平, 防止向HCC发展, 然而NF- κ B常过度激活而使肝细胞易于向HCC转化^[52]. 因此, 如何移除过度激活的NF- κ B, 使其维持在正常生理水平是HCC防治的关键.

9 干细胞相关的信号转导通路

近些年来, 人们对肿瘤干细胞的研究不断取得

■应用要点

除索拉菲尼外, 肝癌治疗的多靶点、多激酶抑制药临床报道和应用较少, 本文综述的肝细胞性肝癌发生发展的相关的多条信号转导通路的关键分子有望单独或联合成为肝癌的靶向治疗药物.

■同行评价

本文对与肝细胞性肝癌相关的信号转导通路进行了重点客观的介绍。本文逻辑性较强,具有较强的可读性。

突破,目前已知的肿瘤干细胞中相关的多种信号通路,如Wnt/ β -catenin、Hedgehog、Notch、Bmi-1和BMP等,这些信号通路中某些分子表达异常或突变会促使通路异常激活。对HCC患者来说,肝脏干细胞严重影响着HCC发生、发展及耐药性。位于门静脉区的胆小管和Hering管内的肝脏祖细胞分别在Notch信号和生长因子作用下分化为肝细胞和胆管上皮细胞。同时,TGF- β /Smad信号参与了肝细胞和胆管上皮细胞形态分化的调节^[53]。

激活的Wnt/ β -catenin能加速肝脏干细胞自我更新,促使肝细胞向HCC发展,而且HCC卵圆细胞在Wnt/ β -catenin影响下扩大,使HCC进一步恶化。易于向肝癌细胞分化的肝细胞常见标志物有STAT3、NANOG和OCT4,与正常肝细胞比,其丢失了T β RII和ELF,更可能发展为HCC。研究发现正常肝脏干细胞向肝癌干细胞转化需要IL6/STAT3, Wnt和CDK4信号激活及TGF- β 信号抑制。STAT3抑制剂NSC 74859降低STAT3活性可抑制HCC细胞的增殖^[53],这预示着STAT3将是HCC干细胞治疗的潜在靶标。

10 结论

HCC发生是一个多因素参与,多途径形成的复杂病理发展过程。过去几十年研究已发现许多信号通路参与了HCC形成。正常情况下,大部分信号通路都是正常控制着肝细胞的自我更新和生理预防肝组织急性损伤,然而,当异常持续激活这些信号通路,正常肝细胞可能被转化发展为HCC细胞。由于HCC细胞往往存在多基因缺陷和耐药性,故仅仅抑制某一条信号通路或关键因子可能效果较差,需要多因子和信号通路协同抑制处理。所以,对HCC相关信号通路的研究有助于发掘更多潜在的HCC靶向治疗途径。

11 参考文献

- 1 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107]
- 2 Lin S, Hoffmann K, Schemmer P. Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. *Liver Cancer* 2012; 1: 144-158 [PMID: 24159579 DOI: 10.1159/000343828]
- 3 Llovet JM, Bruix J. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008; 48: 1312-1327 [PMID: 18821591 DOI: 10.1002/hep.22506]
- 4 Höpfner M, Schuppan D, Scherübl H. Growth factor receptors and related signalling pathways as tar-

gets for novel treatment strategies of hepatocellular cancer. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1-14 [PMID: 18176955 DOI: 10.3748/wjg.14.1]

- 5 Imura S, Miyake H, Izumi K, Tashiro S, Uehara H. Correlation of vascular endothelial cell proliferation with microvessel density and expression of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in hepatocellular carcinoma. *J Med Invest* 2004; 51: 202-209 [PMID: 15460907 DOI: 10.2152/jmi.51.202]
- 6 Sia D, Alsinet C, Newell P, Villanueva A. VEGF Signaling in Cancer Treatment. *Curr Pharm Des* 2013 Aug 12. [Epub ahead of print] [PMID: 23944367]
- 7 Kim S, Kang H. miR-15b induced by platelet-derived growth factor signaling is required for vascular smooth muscle cell proliferation. *BMB Rep* 2013; 46: 550-554 [PMID: 24152911]
- 8 Zhang T, Sun HC, Xu Y, Zhang KZ, Wang L, Qin LX, Wu WZ, Liu YK, Ye SL, Tang ZY. Overexpression of platelet-derived growth factor receptor alpha in endothelial cells of hepatocellular carcinoma associated with high metastatic potential. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 8557-8563 [PMID: 16361537 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0944]
- 9 Finn RS. Development of molecularly targeted therapies in hepatocellular carcinoma: where do we go now? *Clin Cancer Res* 2010; 16: 390-397 [PMID: 20068087 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2084]
- 10 Wu J, Zhang W, Xu A, Zhang L, Yan T, Li Z, Wu X, Zhu X, Ma J, Li K, Li H, Liu Y. Association of epidermal growth factor and epidermal growth factor receptor polymorphisms with the risk of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in the population of North China. *Genet Test Mol Biomarkers* 2013; 17: 595-600 [PMID: 23790025 DOI: 10.1089/gtmb.2013.0031]
- 11 Seshacharyulu P, Ponnusamy MP, Haridas D, Jain M, Ganti AK, Batra SK. Targeting the EGFR signaling pathway in cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets* 2012; 16: 15-31 [PMID: 22239438 DOI: 10.1517/14728222.2011.648617]
- 12 Shimizu M, Tanaka T, Moriwaki H. Obesity and hepatocellular carcinoma: targeting obesity-related inflammation for chemoprevention of liver carcinogenesis. *Semin Immunopathol* 2013; 35: 191-202 [PMID: 22945457 DOI: 10.1007/s00281-012-0336-6]
- 13 Aishima S, Basaki Y, Oda Y, Kuroda Y, Nishihara Y, Taguchi K, Taketomi A, Maehara Y, Hosoi F, Maruyama Y, Fotovati A, Oie S, Ono M, Ueno T, Sata M, Yano H, Kojiro M, Kuwano M, Tsuneyoshi M. High expression of insulin-like growth factor binding protein-3 is correlated with lower portal invasion and better prognosis in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2006; 97: 1182-1190 [PMID: 16965600 DOI: 10.1111/j.1349-7006.2006.00322.x]
- 14 Breuhahn K, Schirmacher P. Reactivation of the insulin-like growth factor-II signaling pathway in human hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1690-1698 [PMID: 18350600 DOI: 10.3748/wjg.14.1690]
- 15 Gao J, Inagaki Y, Song P, Qu X, Kokudo N, Tang W. Targeting c-Met as a promising strategy for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Pharmacol Res* 2012; 65: 23-30 [PMID: 22138044 DOI: 10.1016/j.phrs.2011.11.011]
- 16 Goyal L, Muzumdar MD, Zhu AX. Targeting the HGF/c-MET pathway in hepatocellular carcinoma.

- Clin Cancer Res* 2013; 19: 2310-2318 [PMID: 23388504 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2791]
- 17 Heideman DA, Overmeer RM, van Beusechem VW, Lamers WH, Hakvoort TB, Snijders PJ, Craanen ME, Offerhaus GJ, Meijer CJ, Gerritsen WR. Inhibition of angiogenesis and HGF-cMET-elicited malignant processes in human hepatocellular carcinoma cells using adenoviral vector-mediated NK4 gene therapy. *Cancer Gene Ther* 2005; 12: 954-962 [PMID: 15905856 DOI: 10.1038/sj.cgt.7700856]
- 18 Zhou Q, Lui VW, Yeo W. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway in hepatocellular carcinoma. *Future Oncol* 2011; 7: 1149-1167 [PMID: 21992728 DOI: 10.2217/fon.11.95]
- 19 Carnero A, Blanco-Aparicio C, Renner O, Link W, Leal JF. The PTEN/PI3K/AKT signalling pathway in cancer, therapeutic implications. *Curr Cancer Drug Targets* 2008; 8: 187-198 [PMID: 18473732 DOI: 10.2174/156800908784293659]
- 20 He X, Zhu Z, Johnson C, Stoops J, Eaker AE, Bowen W, DeFrances MC. PIK3IP1, a negative regulator of PI3K, suppresses the development of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2008; 68: 5591-5598 [PMID: 18632611 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0025]
- 21 Min L, He B, Hui L. Mitogen-activated protein kinases in hepatocellular carcinoma development. *Semin Cancer Biol* 2011; 21: 10-20 [PMID: 20969960 DOI: 10.1016/j.semcancer.2010.10.011]
- 22 Calvisi DF, Pinna F, Meloni F, Ladu S, Pellegrino R, Sini M, Daino L, Simile MM, De Miglio MR, Virdis P, Frau M, Tomasi ML, Seddaiu MA, Muroli MR, Feo F, Pascale RM. Dual-specificity phosphatase 1 ubiquitination in extracellular signal-regulated kinase-mediated control of growth in human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2008; 68: 4192-4200 [PMID: 18519678 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6157]
- 23 Vantaggiato C, Formentini I, Bondanza A, Bonini C, Naldini L, Brambilla R. ERK1 and ERK2 mitogen-activated protein kinases affect Ras-dependent cell signaling differentially. *J Biol* 2006; 5: 14 [PMID: 16805921 DOI: 10.1186/jbiol38]
- 24 Seki E, Brenner DA, Karin M. A liver full of JNK: signaling in regulation of cell function and disease pathogenesis, and clinical approaches. *Gastroenterology* 2012; 143: 307-320 [PMID: 22705006 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.06.004]
- 25 Liu S, Yu M, He Y, Xiao L, Wang F, Song C, Sun S, Ling C, Xu Z. Melittin prevents liver cancer cell metastasis through inhibition of the Rac1-dependent pathway. *Hepatology* 2008; 47: 1964-1973 [PMID: 18506888 DOI: 10.1002/hep.22240]
- 26 Cuenda A, Rousseau S. p38 MAP-kinases pathway regulation, function and role in human diseases. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1773: 1358-1375 [PMID: 17481747]
- 27 Hui L, Bakiri L, Mairhorfer A, Schweifer N, Haslinger C, Kenner L, Komnenovic V, Scheuch H, Beug H, Wagner EF. p38alpha suppresses normal and cancer cell proliferation by antagonizing the JNK-c-Jun pathway. *Nat Genet* 2007; 39: 741-749 [PMID: 17468757 DOI: 10.1038/ng2033]
- 28 Kondo M, Yanase S, Ishii T, Hartman PS, Matsumoto K, Ishii N. The p38 signal transduction pathway participates in the oxidative stress-mediated translocation of DAF-16 to *Caenorhabditis elegans* nuclei. *Mech Ageing Dev* 2005; 126: 642-647 [PMID: 15888317 DOI: 10.1016/j.mad.2004.11.012]
- 29 Wagner EF, Nebreda AR. Signal integration by JNK and p38 MAPK pathways in cancer development. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 537-549 [PMID: 19629069 DOI: 10.1038/nrc2694]
- 30 Takigawa Y, Brown AM. Wnt signaling in liver cancer. *Curr Drug Targets* 2008; 9: 1013-1024 [PMID: 18991612 DOI: 10.2174/138945008786786127]
- 31 Cadigan KM, Liu YI. Wnt signaling: complexity at the surface. *J Cell Sci* 2006; 119: 395-402 [PMID: 16443747 DOI: 10.1242/jcs.02826]
- 32 Fogarty MP, Kessler JD, Wechsler-Reya RJ. Morphing into cancer: the role of developmental signaling pathways in brain tumor formation. *J Neurobiol* 2005; 64: 458-475 [PMID: 16041741 DOI: 10.1002/neu.20166]
- 33 Giles RH, van Es JH, Clevers H. Caught up in a Wnt storm: Wnt signaling in cancer. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1653: 1-24 [PMID: 12781368]
- 34 Suzuki T, Yano H, Nakashima Y, Nakashima O, Kojiro M. Beta-catenin expression in hepatocellular carcinoma: a possible participation of beta-catenin in the dedifferentiation process. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 994-1000 [PMID: 12167121 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2002.02774.x]
- 35 Shachaf CM, Kopelman AM, Arvanitis C, Karlsson A, Beer S, Mandl S, Bachmann MH, Borowsky AD, Ruebner B, Cardiff RD, Yang Q, Bishop JM, Contag CH, Felsner DW. MYC inactivation uncovers pluripotent differentiation and tumour dormancy in hepatocellular cancer. *Nature* 2004; 431: 1112-1117 [PMID: 15475948 DOI: 10.1038/nature03043]
- 36 Mazzocca A, Antonaci S, Giannelli G. The TGF- β signaling pathway as a pharmacological target in a hepatocellular carcinoma. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 4148-4154 [PMID: 22630081 DOI: 10.2174/138161212802430431]
- 37 李凡妮, 郭青龙. TGF- β 信号通路在肿瘤侵袭转移中的作用. *现代生物医学进展* 2011; 11: 4194-4197
- 38 Baek HJ, Lim SC, Kitisin K, Jogunoori W, Tang Y, Marshall MB, Mishra B, Kim TH, Cho KH, Kim SS, Mishra L. Hepatocellular cancer arises from loss of transforming growth factor beta signaling adaptor protein embryonic liver fodrin through abnormal angiogenesis. *Hepatology* 2008; 48: 1128-1137 [PMID: 18704924 DOI: 10.1002/hep.22460]
- 39 Derynck R, Akhurst RJ. Differentiation plasticity regulated by TGF-beta family proteins in development and disease. *Nat Cell Biol* 2007; 9: 1000-1004 [PMID: 17762890 DOI: 10.1038/ncb434]
- 40 Cheng WT, Xu K, Tian DY, Zhang ZG, Liu LJ, Chen Y. Role of Hedgehog signaling pathway in proliferation and invasiveness of hepatocellular carcinoma cells. *Int J Oncol* 2009; 34: 829-836 [PMID: 19212688]
- 41 Katoh Y, Katoh M. Hedgehog target genes: mechanisms of carcinogenesis induced by aberrant hedgehog signaling activation. *Curr Mol Med* 2009; 9: 873-886 [PMID: 19860666 DOI: 10.2174/156652409789105570]
- 42 Kim HY, Cho HK, Hong SP, Cheong J. Hepatitis B virus X protein stimulates the Hedgehog-Gli activation through protein stabilization and nuclear localization of Gli1 in liver cancer cells. *Cancer Lett* 2011; 309: 176-184 [PMID: 21726936 DOI: 10.1016/j.canlet.2011.05.033]
- 43 Pereira Tde A, Witek RP, Syn WK, Choi SS, Bradrick S, Karaca GF, Agboola KM, Jung Y, Omenetti A, Moylan CA, Yang L, Fernandez-Zapico ME, Jhaveri

- R, Shah VH, Pereira FE, Diehl AM. Viral factors induce Hedgehog pathway activation in humans with viral hepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. *Lab Invest* 2010; 90: 1690-1703 [PMID: 20697376 DOI: 10.1038/labinvest.2010.147]
- 44 Che L, Yuan YH, Jia J, Ren J. Activation of sonic hedgehog signaling pathway is an independent potential prognosis predictor in human hepatocellular carcinoma patients. *Chin J Cancer Res* 2012; 24: 323-331 [PMID: 23359030 DOI: 10.1007/s11670-012-0271-z]
- 45 李晓伟, 刘炳亚. Hedgehog信号通路在肿瘤中作用的研究进展. *生命科学* 2009; 21: 116-121
- 46 刘兆国, 朱智杰, 周梁, 田超, 王爱云, 陈文星, 郑仕中, 陆茵. Notch信号通路与肿瘤研究. *中国药理学通报* 2012; 28: 1045-1048
- 47 Gao J, Dong Y, Zhang B, Xiong Y, Xu W, Cheng Y, Dai M, Yu Z, Xu H, Zheng G. Notch1 activation contributes to tumor cell growth and proliferation in human hepatocellular carcinoma HepG2 and SMMC7721 cells. *Int J Oncol* 2012; 41: 1773-1781 [PMID: 22922832 DOI: 10.3892/ijo.2012.1606]
- 48 Fan RH, Li J, Wu N, Chen PS. Late SV40 factor: a key mediator of Notch signaling in human hepatocarcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 3420-3430 [PMID: 21876634 DOI: 10.3748/wjg.v17.i29.3420]
- 49 Herranz H, Milán M. Signalling molecules, growth regulators and cell cycle control in *Drosophila*. *Cell Cycle* 2008; 7: 3335-3337 [PMID: 18948741 DOI: 10.4161/cc.7.21.6996]
- 50 Malek S, Huang DB, Huxford T, Ghosh S, Ghosh G. X-ray crystal structure of an IkappaBbeta x NF-kappaB p65 homodimer complex. *J Biol Chem* 2003; 278: 23094-23100 [PMID: 12686541 DOI: 10.1074/jbc.M301022200]
- 51 Naugler WE, Sakurai T, Kim S, Maeda S, Kim K, Elsharkawy AM, Karin M. Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production. *Science* 2007; 317: 121-124 [PMID: 17615358 DOI: 10.1126/science.1140485]
- 52 Elsharkawy AM, Mann DA. Nuclear factor-kappaB and the hepatic inflammation-fibrosis-cancer axis. *Hepatology* 2007; 46: 590-597 [PMID: 17661407 DOI: 10.1002/hep.21802]
- 53 Mishra L, Banker T, Murray J, Byers S, Thenappan A, He AR, Shetty K, Johnson L, Reddy EP. Liver stem cells and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009; 49: 318-329 [PMID: 19111019 DOI: 10.1002/hep.22704]

编辑 田滢 电编 鲁亚静





Published by **Baishideng Publishing Group Co., Limited**
Flat C, 23/F., Lucky Plaza,
315-321 Lockhart Road, Wan Chai, Hong Kong, China
Fax: +852-3177-9906
Telephone: +852-6555-7188
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

