

Notch 信号通路在肿瘤干细胞中的研究进展

张 奇, 宋 鑫

(昆明医科大学第三附属医院肿瘤生物治疗中心, 云南 昆明 650118)

摘 要:肿瘤干细胞是一类具有自我更新分化能力,在移植动物宿主中具有致瘤性且对放化疗抵抗的细胞小亚群,是肿瘤复发转移的主要原因。Notch 信号通路在进化中高度保守,具有调控细胞增殖、分化和凋亡的功能,且在维持肿瘤干细胞的干细胞特性方面发挥重要作用,在干细胞中与多个信号通路存在交互作用。通过抑制 Notch 信号通路靶向作用肿瘤干细胞的治疗策略已进入临床试验阶段,具有广阔的发展前景。全文就 Notch 信号通路在肿瘤干细胞中的作用及其与 Wnt、TGF- β 、Her-2 信号通路的交互作用进行阐述与分析。

关键词:Notch 信号通路;肿瘤干细胞;交互作用

中图分类号:R730.231 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2014)07-0585-06

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2014.07.A011

Progress in Notch Signaling Pathway in Cancer Stem Cells

ZHANG Qi, SONG Xin

(Cancer Biotherapy Center, Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650118, China)

Abstract: Cancer stem cells (CSCs) are a small subset of cells characterized by their ability to self-renew and differentiate, to generate a tumor when transplanted into an immune-deficient animal and to be resistant to chemo- and/or radiation- therapy, indicating the main reason for cancer relapse and metastasis. The Notch signal pathway, a strong evolutionary conservation pathway, has many functions including regulating cell proliferation, differentiation, cell death, cell fate determination and maintaining stem like characteristic of CSCs. It exists cross-talk between Notch and other pathways in stem cells. The progress in therapy of targeting the CSCs by inhibiting the Notch signal pathway has developed into the step of clinical trial research and a bright future can be seen. The purpose of this review is to explain and analyze the function of Notch signal pathway in CSCs and cross-talk between Notch signal pathway and Wnt, TGF- β , Her-2 signal pathways.

Key words: Notch signaling pathway; cancer stem cells; cross-talk

肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)是一些拥有自我更新,分化能力并且在移植动物宿主中具有致瘤性的细胞小亚群。1994年,在研究人急性髓性白血病时,首次证明肿瘤中干细胞的作用^[1]。新近研究证明 CSCs 对放化疗均有抵抗性,且极有可能是肿瘤复发转移的主要原因^[2,3]。CSCs 的调控是由 microRNA 和 Wnt/ β -catenin, Notch, Hedgehog 等信号通路构成的调节性网络来完成^[4,5]。Notch 信号通

路在肿瘤干细胞的作用尤为引人注目,这归因于其在多种 CSCs 中的多向性功能及其有效小分子抑制剂的迅速发展^[6,7]。

1 Notch 信号通路

1916年,Notch 基因首次在果蝇体内被发现,该基因的突变体可使果蝇翅膀边缘产生缺口,因此得名^[8]。完整的 Notch 信号通路包括跨膜蛋白受体、跨膜蛋白、转录因子及下游靶基因,其中人类细胞共有 4 种 Notch 受体(Notch1~4)及 5 种配体(Delta-like-1, Delta-like-3, Delta-like-4, Jagged-1 和 Jagged-2)^[9],其在进化中高度保守,具有调控细胞增殖、分化和凋亡

收稿日期:2014-03-19;修回日期:2014-04-21

基金项目:国家高科技研究发展计划(863)(2012AA02A201);国家“十二·五”计划国家科技重大专项(2011ZX09102);国家自然科学基金(81260307,81060185);云南省应用基础研究面上项目(2011FB209);云南省卫生厅科技内设研究机构项目(2011WS0075,2012WS0052)

通讯作者:宋鑫,E-mail:songxin68@126.com

的功能,并几乎涉及所有组织和器官。*Notch* 基因具有十分显著的致瘤性作用,这体现在多种人类肿瘤(包括淋巴瘤、乳腺癌、肺癌、头颈肿瘤、胰腺癌、结肠癌、颌骨肉瘤和胶质母细胞瘤)的激活突变,并扩大到 *Notch* 信号通路的各级成员^[10,11]。

Notch 信号通路运用细胞之间相互接触的旁分泌,并将直接将这种相互作用转化为基因表达的改变。通路的起始是通过信号接收细胞受体与邻近信号发出细胞配体相互作用的方式进行,*Notch* 受体结合任一 DSL(Delta,Serrate,LAG2)配体将发生溶蛋白裂解级联激活^[12,13]。之后在 γ -分泌酶介导下,从细胞膜释放 *Notch* 胞内段(*Notch intracellular domain*, NICD)迁移至核诱导靶基因转录,最后与 CSL 家族 DNA 结合蛋白发生相互作用^[14]。

2 *Notch* 信号通路在肿瘤干细胞中作用

2.1 肺癌干细胞

在肺癌细胞中,高 *Notch* 活性细胞具有如下特征:在无血清培养条件下有能力形成更多的肿瘤微球体;可生成不同细胞成分亚群(兼有高 *Notch* 活性和低 *Notch* 活性的细胞群);对化疗抵抗(如顺铂、多西他赛);且在连续异种移植瘤形成实验中具有致瘤性(低 *Notch* 活性细胞不能成瘤)^[15]。 γ -分泌酶抑制剂(*gamma-secretase inhibitor*, GSI)处理的小鼠异种移植瘤减少 *Notch* 通路下游效应基因表达(HES1、HEY1、JAG1),并且在非肥胖糖尿病/重症联合免疫缺陷(non-obese diabetes/severe combined immunodeficiency, NOD/SCID)小鼠中丧失再生肿瘤能力。

在 443 例肺腺癌患者中,采用多变量分析发现:增加 *Notch* 配体表达($P=0.0423$)或者减少 *Notch* 通路抑制剂表达($P=0.0002$)与不良预后密切相关;Kaplan-Meier 生存分析显示,*Notch* 抑制因子低表达的带瘤患者与高表达组相比有更低的 5 年生存率(overall survival, OS);过表达 Hes-1 的带瘤患者相比低表达组也有更低的 5 年 OS,提示激活 *Notch* 通路导致不良临床结局^[15]。采用 *Notch* 抑制剂改进肺癌患者生存可能是一个极有发展前景的治疗策略^[16]。

2.2 神经胶质瘤干细胞

Notch 信号通路在发育和成熟的神经系统已经展开广泛的研究,主要关于维持神经干祖细胞池的

多向性、直系性功能^[17]。许多研究表明 *Notch* 激活可促进干祖细胞自我更新和存活同时阻断分化;相反抑制 *Notch* 信号通路将导致祖细胞池消失并增加神经元分化^[18,19]。在神经胶质瘤细胞系和手术样本中,*Notch* 通路成员(如 *Notch1*、*Notch3* 和 *Notch* 配体 *Delta-like-1*、*Jagged-1*)存在过表达现象,靶向上述任何通路成员均可修复神经胶质瘤细胞系的增殖或存活能力^[20,21],提示结合 *Notch* 信号通路在神经胶质瘤中的重要性。

恶性胶质瘤(glioblastoma, GBM)干细胞具有较高 *Notch* 活性。GSI 通过阻断 *Notch* 减少 GBM 神经球增长和体外集落形成,然而 *Notch2* 的活性表达形式则可促进肿瘤生长。阻断 *Notch* 后,肿瘤干细胞标志物 CD133、NESTIN、BMI1 和 OLIG2 也随之减少^[22]。相同数量的 GBM 活细胞用二甲亚砜(GSI 溶剂)或者 GSI 预处理后行裸鼠皮下注射,前者可形成肿瘤,而后者却不能。在动物体内通过 GSI 浸润聚合物小珠也能有效阻止肿瘤生长,并延长生存。抑制 *Notch* 信号通路可通过抑制增殖和促进凋亡的方式导致肿瘤干细胞耗尽^[23,24]。总之,恶性胶质瘤细胞在阻断 *Notch* 信号通路后将耗竭肿瘤干细胞,表明 GSI 具有作为靶向药物作用于恶性胶质瘤干细胞的潜能。

2.3 结肠癌干细胞

肿瘤干细胞具有对放化疗抵抗的特性。在一项研究传统中药和厚朴醇(二酚基复合物)能否增强对结肠癌放疗敏感性的实验中发现:联合和厚朴醇与放疗能够抑制结肠癌细胞增殖和克隆形成,同时诱导细胞凋亡;减少结肠癌细胞成球数量和体积,并降低肿瘤干细胞标志物 DCLK1 的表达,流式细胞检测再次证实了 DCLK1+细胞数量降低。此外活性 *Notch-1*、配体 *Jagged-1* 及其下游的靶基因 Hes-1 表达均减少。活化 γ -分泌酶复合物的 *Notch-1* 组分、presenilin 1、nicastrin、Pen2 和 APh-1 表达也被抑制。另一方面,当 *Notch* 胞内域表达的时候,和厚朴醇效果会降低。裸鼠成瘤实验中,小鼠在腹膜内注射和厚朴醇并暴露于放疗环境。与对照组相比,处理组瘤体生长明显受到抑制。此外,瘤体组织中 DCLK1 和 *Notch* 信号相关蛋白也相应减少,提示和厚朴醇是一种结肠癌生长的潜在抑制剂,通过抑制 γ -分泌酶复合物和 *Notch* 信号通路靶向作用于肿瘤

干细胞^[25]。

在结肠癌干细胞中,为了检测与 Notch 受体有关系的基因表达,实验者检测了敲减不同受体后干性转录因子(Oct4, Sox2, Nanog)、二肽酰基酶-4、CD-44 抗原、Met 原癌基因、Methase 转座酶(又称 set-mar)的表达,结果显示:对照组 CSCs 的 Notch-2 高表达,随后 Notch-1、Notch-3、Notch-4 高表达。抑制 Notch-1 增加 Oct4 和 Sox2(干性转录因子)的表达,但减少 *cMET*、*Setmar* 和 *CD44* 基因表达。敲除 Notch-2 导致所有转录因子都减少。Notch-3 下调增加 *Oct4* 基因表达,但其他基因表达减少。抑制受体 Notch-4 与 Notch-3 得到相同的结果。以上数据提示 Notch 信号通路的 4 个不同受体可能存在相互作用;取决于下调受体种类的不同,干样表型每次也以不同的方式改变。所有的 Notch 受体(尤其是 Notch2)在肿瘤干细胞中发挥了重要的作用^[26]。

2.4 乳腺肿瘤干细胞

在正常和恶性乳房组织干祖细胞中,Notch 信号通路的作用已得到研究^[27]。乳房干细胞中,Notch 活化刺激能扩增其数量,表现为培养的乳腺细胞球形形成显著增多且具有肌上皮谱系特异性,反之完全分化的乳腺上皮细胞对 Notch 信号的调节无反应^[28]。在乳腺癌中,Notch1 或 Jagged-1(Notch 配体)过表达可以预测总生存期降低^[29]。具有干细胞样显形的乳腺癌球形细胞中 Notch 激活 Her-2 表达,并且 Her-2 的活性对细胞存活及自我更新十分重要^[30,31]。在原位导管癌(ductal carcinoma in situ, DCIS)中,通过 γ -分泌酶抑制剂 DAPT 或者 Notch4 中和抗体抑制 Notch 会减少 DCIS 乳腺细胞成球能力^[32]。重组人红细胞生成素以 Notch 依赖的方式促进乳腺癌干细胞自我更新和存活^[33]。此外,在正常乳腺前体细胞和乳腺癌干细胞中,IL-6 信号通路可能通过依赖 Notch3 活性的方式来维持自我更新和促进缺氧抵抗表型^[34,35]。

综上,虽然 Notch 在肿瘤干细胞中的研究数据有限,但多数研究一致认为 Notch 激活有利于肿瘤干细胞自我更新及存活,即上游致癌因素诱导 Notch 激活,刺激肿瘤干细胞池扩增形成适宜微环境最终促使肿瘤进展,这与 Notch 在正常干祖细胞的核心功能相一致。

3 Notch 信号通路与干细胞相关信号通路的交互作用

3.1 Notch 信号通路和 Wnt 信号通路

Wnt 信号通路在多种干细胞的自我更新和多向分化中发挥重要作用^[36,37]。在一项研究肿瘤干细胞标志物 Mel-18 对人乳腺癌干细胞(breast cancer stem cells, BCSCs)干性影响过程中发现:人乳腺癌细胞系干扰沉默 Mel-18 后富集 BCSCs, BCSCs 表现出 Notch 通路激活, Jagged-1(Notch 配体、Wnt/TCF 靶基因)表达上调,细胞自我更新能力增强的特征。用药物抑制 Notch 和 Wnt 信号通路可抵消沉默 Mel-18 介导的肿瘤微球形成能力。由此可见, Wnt 介导 Notch 信号失活是 Mel-18 负调节 BCSCs 的主要机制^[38]。

动物实验证实 Wnt 和 Notch 信号通路在造血干细胞中可发生共同激活^[39]。用 Wnt3A 刺激造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)可以上调 Notch 信号的下游靶基因 *Hes1* 和 *Dtx1* 的表达。同时在转基因 Notch 受体(TNR)鼠的 HSCs 中, Notch 受体也发生了激活,检测 Notch 信号通路的 6 个靶基因,发现只有其中 3 个(*Hes1*, *Dtx1* 和 *Hey1*)有过表达现象,提示 Wnt 信号在 HSCs 中促成 Notch 靶基因的差异表达。从另一角度,阻断 Wnt 信号能引起 Notch 胞内段的积聚和 Notch 靶基因的活化^[40];阻断 Notch 信号 Wnt 不能维持造血干细胞的未分化状态,即 Wnt 信号需通过活化 Notch 通路发挥作用^[41]。

3.2 Notch 信号通路与 TGF- β 信号通路

TGF- β 通过诱导上皮细胞间质化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)使上皮细胞获得间质表型,加强了能动性和侵入性,有效推动了肿瘤进展。TGF- β 在肿瘤进展的多个层面诱导 EMT; Smad 通过激活 TGF- β 介导转录调节诱导 EMT、外遗传控制、可变剪接、miRNAs、转录控制、转译后修饰等新机制在 EMT 的控制中发挥重要作用。除了发起肿瘤细胞侵袭, TGF- β 诱导的 EMT 还能引导肿瘤细胞分化和获得肿瘤干细胞样特性,并允许产生基质细胞支撑并指示肿瘤进一步发展^[42]。

在 EMT 起始阶段, TGF- β 诱导上皮细胞中 *Hey1*、*Jagged1*(Notch 配体)的表达。运用 RNA 干扰 *Hey1* 或 *Jag-1* 以及化学失活 Notch 均可阻断 TGF- β

诱导的 EMT。TGF- β 通路与其他信号通路协同诱导完成 EMT 过程,且 Notch 等信号通路与肿瘤干细胞的自我更新与增殖密切相关^[43,44]。

3.3 Notch 信号通路与其他信号通路

20%~25%乳腺癌患者存在 Her-2 表达阳性,且预后较差^[45]。在 Her-2 过表达的乳腺及卵巢肿瘤细胞系中,CSCs 出现 Her-2 水平增加。采用 γ -分泌酶抑制剂处理或靶向沉默 Notch1 的细胞,Her-2 表达减少且移植瘤微球体形成率降低,表明 Her-2 水平受 Notch 信号通路调控^[30]。另一组乳腺癌实验中,免疫组化结果显示 Her-2 阴性肿瘤高表达 Notch1 和 Notch3,且在 Her-2 阴性肿瘤细胞中还发现干扰 Notch 通路可增强肿瘤细胞对放疗敏感性,更为重要的是这种现象在具有干细胞标志物 CD44+细胞更明显^[46]。以上研究提示,抑制 Notch 信号通路能对抗染色体组损伤的 Her-2 阴性乳腺癌 CSCs 生存信号,并更为完善地解释了 Her-2 阴性肿瘤细胞对治疗更加敏感的机制。

4 结 语

肿瘤干细胞具有耐药、抗凋亡、过度增殖、自我更新等一系列干细胞特性,是肿瘤耐药、复发、转移之源,因此消除肿瘤干细胞是肿瘤治疗的根本。而 Notch 信号通路在维持肿瘤干细胞的干细胞特性方面发挥重要作用,故针对 Notch 信号通路进行靶向治疗,成为了人们关注的焦点。

关于 Notch 信号通路在肿瘤治疗上研究近十年有了较快的发展,这包括 GSI 以及特异性抑制 Notch 受体、配体或通路其他成分的抗体。其中一些方法取得了满意的效果,如利用 Notch1 胞外域表达来抑制肿瘤生长^[47],抑制 ADAM 金属蛋白酶来激活 Notch 的裂解^[48],表达 Jag-1 和 Dll-1 Fc 融合蛋白来调节 Notch 信号通路等^[49]。虽然这些方法都具有极大的治疗潜力,但仍应选择更加行之有效的治疗策略,这其中主要包括 GSI 治疗以及 Notch 免疫治疗联合其他化疗药物的治疗方式^[50]。

目前 Notch 信号通路抑制剂在实体肿瘤中已有较多的临床前试验,临床试验也已进入初步阶段。部分学者已开展关于 GSI 的 I 期临床试验和 GSI 联合化疗药物(埃罗替尼)的 I/II 期临床试验等,但利用

现有数据来得出结论,即通过 GSI 靶向 Notch 信号通路来确定其是否具有统计学意义,并投入临床使用仍为时尚早^[51,52]。这就需要科研学者与临床医生进行后继临床试验得到更加充分有力的证据,早日使这一治疗方式从实验室走向临床。

参考文献:

- [1] Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, et al. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice [J]. *Nature*, 1994, 367(6464): 645-648.
- [2] Yu Z, Pestell TG, Lisanti MP, et al. Cancer stem cells [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44(12): 2144-2151.
- [3] Xu Y, Wang J, Li X, et al. Selective inhibition of breast cancer stem cells by gold nanorods mediated plasmonic hyperthermia [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(16): 4667-4677.
- [4] Yu Z, Baserga R, Chen L, et al. microRNA, cell cycle, and human breast cancer [J]. *Am J Pathol*, 2010, 176 (3): 1058-1064.
- [5] Espinoza I, Pochampally R, Xing F, et al. Notch signaling: targeting cancer stem cells and epithelial-to-mesenchymal transition [J]. *Onco Targets Ther*, 2013, 6: 1249-1259.
- [6] Wang J, Sullenger BA, Rich JN. Notch signaling in cancer stem cells [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2012, 727: 174-185.
- [7] Saito N, Fu J, Zheng S, et al. A high notch pathway activation predicts response to γ secretase inhibitors in proneural subtype of glioma tumor-initiating cells [J]. *Stem Cells*, 2014, 32(1): 301-312.
- [8] Mohr OL. Character changes caused by mutation of an entire region of a chromosome in drosophila [J]. *Genetics*, 1919, 4(3): 275-282.
- [9] Lai EC. Notch signaling: control of cell communication and cell fate [J]. *Development*, 2004, 131(5): 965-973.
- [10] Wang Z, Li Y, Banerjee S, et al. Emerging role of Notch in stem cells and cancer [J]. *Cancer Lett*, 2009, 279(1): 8-12.
- [11] Shao H, Huang Q, Liu ZJ. Targeting Notch signaling for cancer therapeutic intervention [J]. *Adv Pharmacol*, 2012, 65: 191-234.
- [12] Kopan R, Ilagan MX. The canonical Notch signaling pathway: unfolding the activation mechanism [J]. *Cell*, 2009, 137(2): 216-233.
- [13] Greenwald I, Kovall R. Notch signaling: genetics and structure [J]. *WormBook*, 2013, Jan17: 1-28.
- [14] Capaccione KM, Pine SR. The Notch signaling pathway as a mediator of tumor survival [J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34 (7): 1420-1430.

- [15] Hassan KA, Wang L, Korkaya H, et al. Notch pathway activity identifies cells with cancer stem cell - like properties and correlates with worse survival in lung adenocarcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(8):1972-1980.
- [16] Takebe N, Harris PJ, Warren RQ, et al. Targeting cancer stem cells by inhibiting Wnt, Notch, and Hedgehog pathways [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8(2):97-106.
- [17] Zhu TS, Costello MA, Talsma CE, et al. Endothelial cells create a stem cell niche in glioblastoma by providing Notch ligands that nurture self-renewal of cancer stem-like cells [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(18):6061-6072.
- [18] Pierfelice TJ, Schreck KC, Eberhart CG, et al. Notch, neural stem cells, and brain tumors [J]. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 2008, 73:367-375.
- [19] Wu J, Ji Z, Liu H, et al. Arsenic trioxide depletes cancer stem-like cells and inhibits repopulation of neurosphere derived from glioblastoma by downregulation of Notch pathway [J]. *Toxicol Lett*, 2013, 220(1):61-69.
- [20] Kanamori M, Kawaguchi T, Nigro JM, et al. Contribution of Notch signaling activation to human glioblastoma multiforme [J]. *J Neurosurg*, 2007, 106(3):417-427.
- [21] Hovinga KE, Shimizu F, Wang R, et al. Inhibition of notch signaling in glioblastoma targets cancer stem cells via an endothelial cell intermediate [J]. *Stem Cells*, 2010, 28(6):1019-1029.
- [22] Kristoffersen K, Villingsh JM, Poulsen HS, et al. Level of Notch activation determines the effect on growth and stem cell-like features in glioblastoma multiforme neurosphere cultures [J]. *Cancer Biol Ther*, 2013, 14(7):625-637.
- [23] Fan X, Khaki L, Zhu TS, et al. Notch pathway blockade depletes CD133-positive glioblastoma cells and inhibits growth of tumor neurospheres and xenografts [J]. *Stem Cells*, 2010, 28(1):5-16.
- [24] Thirant C, Gavard J, Junier MP, et al. Critical multiple angiogenic factors secreted by glioblastoma stem-like cells underline the need for combinatorial anti-angiogenic therapeutic strategies [J]. *Proteomics Clin Appl*, 2013, 7(1-2):79-90.
- [25] Ponnuram S, Mammen JM, Ramalingam S, et al. Honokiol in combination with radiation targets notch signaling to inhibit colon cancer stem cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11(4):963-972.
- [26] Apostolou P, Toloudi M, Ioannou E, et al. Study of the interaction among Notch pathway receptors, correlation with stemness, as well as their interaction with CD44, dipeptidyl peptidase-IV, hepatocyte growth factor receptor and the SETMAR transferase, in colon cancer stem cells [J]. *J Receptor Signal Transduct Res*, 2013, 33(6):353-358.
- [27] Zhou W, Wang G, Guo S. Regulation of angiogenesis via Notch signaling in breast cancer and cancer stem cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1836(2):304-320.
- [28] Korkaya H, Malik F. Breast cancer stem cells: responsible for therapeutic resistance and relapse? [A]. *Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance* [M]. Berlin: Springer, 2013. 385-398.
- [29] Dickson BC, Mulligan AM, Zhang H, et al. High-level JAG1 mRNA and protein predict poor outcome in breast cancer [J]. *Mod Pathol*, 2007, 20(6):685-693.
- [30] Magnifico A, Albano L, Campaner S, et al. Tumor-initiating cells of HER2-positive carcinoma cell lines express the highest oncoprotein levels and are sensitive to trastuzumab [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(6):2010-2021.
- [31] Smalley M, Piggott L, Clarkson R. Breast cancer stem cells: obstacles to therapy [J]. *Cancer Lett*, 2013, 338(1):57-62.
- [32] Qiu M, Peng Q, Jiang I, et al. Specific inhibition of Notch1 signaling enhances the antitumor efficacy of chemotherapy in triple negative breast cancer through reduction of cancer stem cells [J]. *Cancer Lett*, 2013, 328(2):261-270.
- [33] Phillips TM, Kim K, Vlasi E, et al. Effects of recombinant erythropoietin on breast cancer-initiating cells [J]. *Neoplasia*, 2007, 9(12):1122-1129.
- [34] Sansone P, Storci G, Giovannini C, et al. p66Shc/Notch-3 interplay controls self-renewal and hypoxia survival in human stem/progenitor cells of the mammary gland expanded in vitro as mammospheres [J]. *Stem Cells*, 2007, 25(3):807-815.
- [35] Sansone P, Storci G, Tavolari S, et al. IL-6 triggers malignant features in mammospheres from human ductal breast carcinoma and normal mammary gland [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(12):3988-4002.
- [36] Clevers H, Nusse R. Wnt/ β -catenin signaling and disease [J]. *Cell*, 2012, 149(6):1192-1205.
- [37] Moon BS, Jeong WJ, Park J, et al. Role of oncogenic K-Ras in cancer stem cell activation by aberrant Wnt/ β -Catenin signaling [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(2):djt373.
- [38] Won HY, Lee JY, Shin DH, et al. Loss of Mel-18 enhances breast cancer stem cell activity and tumorigenicity through activating Notch signaling mediated by the Wnt/TCF pathway [J]. *FASEB J*, 2012, 26(12):5002-5013.
- [39] Duncan AW, Rattis FM, Dimascio LN, et al. Integration of Notch and Wnt signaling in hematopoietic stem cell maintenance [J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(3):314-322.
- [40] Loeffler D, Kokkaliaris KD, Schroeder T. Wnt to notch relay signaling induces definitive hematopoiesis [J]. *Cell Stem*

- Cell, 2011, 9(1):2-4.
- [41] Ruiz-Herguido C, Guiu J, D'altri T, et al. Hematopoietic stem cell development requires transient Wnt/ β -catenin activity [J]. J Exp Med, 2012, 209(8):1457-1468.
- [42] Katsuno Y, Lamouille S, Derynck R. TGF- β signaling and epithelial-mesenchymal transition in cancer progression [J]. Curr Opin Oncol, 2013, 25(1):76-84.
- [43] Brabletz T, Jung A, Spaderna S, et al. Opinion: migrating cancer stem cells-an integrated concept of malignant tumour progression [J]. Nat Rev Cancer, 2005, 5(9):744-749.
- [44] Brabletz T, Hlubek F, Spaderna S, et al. Invasion and metastasis in colorectal cancer: epithelial-mesenchymal transition, mesenchymal-epithelial transition, stem cells and beta-catenin [J]. Cells Tissues Organs, 2005, 179(1-2):56-65.
- [45] Sendur MA, Uncu D, Zengin N. Longest progression-free survival with lapatinib and capecitabine combination followed by trastuzumab in HER2-positive brain metastatic breast cancer [J]. Med Oncol, 2014, 31(4):890.
- [46] Hirose H, Ishii H, Mimori K, et al. Notch pathway as candidate therapeutic target in Her2/Neu/ErbB2 receptor-negative breast tumors [J]. Oncol Rep, 2010, 23(1):35-43.
- [47] Funahashi Y, Hernandez SL, Das I, et al. A notch1 ectodomain construct inhibits endothelial notch signaling, tumor growth, and angiogenesis [J]. Cancer Res, 2008, 68(12):4727-4735.
- [48] Moss ML, Stoeck A, Yan W, et al. ADAM10 as a target for anti-cancer therapy [J]. Curr Pharm Biotechnol, 2008, 9(1):2-8.
- [49] Elyaman W, Bradshaw EM, Wang Y, et al. JAGGED1 and delta1 differentially regulate the outcome of experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. J Immunol, 2007, 179(9):5990-5998.
- [50] Groth C, Fortini ME. Therapeutic approaches to modulating Notch signaling: current challenges and future prospects [J]. Semin Cell Dev Biol, 2012, 23(4):465-472.
- [51] Weiss GJ. Doubling down with inhibitors of Notch and Hedgehog signaling pathways [J]. J Thorac Oncol, 2012, 7(16 Suppl 5):s409-s410.
- [52] Alison MR, Lin WR, Lim SM, et al. Cancer stem cells: in the line of fire [J]. Cancer Treat Rev, 2012, 38(6):589-598.

《中国肿瘤》杂志、《肿瘤学杂志》联合征订征稿启事

《中国肿瘤》杂志由卫生部主管,中国医学科学院、全国肿瘤防治研究办公室主办,中国肿瘤医学综合类科技月刊 (ISSN 1004-0242 CN11-2859/R), 大 16 开, 80 页, 单价 8 元, 全年 96 元, 邮发代号: 32-100。以交流肿瘤防治经验, 推广肿瘤科技成果, 促进肿瘤控制事业的发展为宗旨。郑树森院士、郝希山院士、陈君石院士、曹雪涛院士出任编委。办刊 20 余年, 紧扣肿瘤控制主题, 尤其在肿瘤预防、流行病学方面独树一帜。每期刊出相应专题报道, 配有病情监测、医院管理、研究进展、学术论著等栏目。已成为社会各方了解我国肿瘤防控工作进展和动态的重要论坛。中国科技核心期刊

《肿瘤学杂志》为面向全国的肿瘤学术类科技月刊 (ISSN 1671-170X CN 33-1266/R), 大 16 开, 80 页, 单价 8 元, 全年 96 元, 邮发代号: 32-37。由浙江省卫生厅主管, 浙江省肿瘤医院和浙江省抗癌协会联合主办, 报道我国肿瘤学术研究领域的新技术、新成果和新进展, 刊登肿瘤临床与基础类学术论文, 报道重点为常见恶性肿瘤诊治研究, 指导临床实践和科研。公平、公正, 择优录用稿件, 好稿快发。中国科技核心期刊

读者可在当地邮局订阅, 漏订者可向编辑部补订。

地址: 浙江省杭州市半山桥广济路 38 号 (310022)

咨询电话和传真: 0571-88122280