

Research Progress of Cytoskeleton Fascin-1 and Notch Signaling Pathway in Gastric Cancer

Yingping Xiong Chunhui Li*

Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

Gastric cancer (GC) is one of the most common malignant tumors in the gastrointestinal tract, and its occurrence and development are affected by many factors. The onset of gastric cancer is insidious, the vast majority of patients are in advanced stage, and the clinical treatment is limited, so new treatment methods and drugs are urgently needed. Fascin-1, as a member of Fascin family, is one of the most important molecules involved in the regulation of cytoskeleton, which is closely related to the invasion and migration of tumors. Notch signaling pathway is an evolutionarily conserved signaling pathway, which is closely related to the occurrence and development of tumors. This paper reviews the structure and function of Fascin-1 and Notch signaling pathway and the relationship with gastric cancer, summarizes the latest research progress, and provides new ideas and directions for the treatment of gastric cancer.

Keywords

gastric cancer; Notch pathway; Fascin-1

细胞骨架 Fascin-1 与 Notch 信号通路在胃癌中的研究进展

熊颖萍 李春辉*

承德医学院附属医院, 中国·河北承德 067000

摘要

胃癌 (Gastric Cancer, GC) 作为胃肠道常见的恶性肿瘤之一, 其发生发展受多因素影响。胃癌起病隐匿, 绝大部分患者就诊时已为晚期, 而临床上治疗局限, 迫切需要新的治疗方法及药物。Fascin-1 作为 Fascin 家族成员之一, 是参与细胞骨架调节最多的分子之一, 与肿瘤的侵袭转移关系密切。Notch 信号通路是一条进化上保守的信号通路, 与肿瘤的发生、发展密切相关。论文针对 Fascin-1 及 Notch 信号通路的结构与功能及与胃癌之间的关系进行综述, 总结最新研究进展, 为胃癌的治疗提供新思路 and 方向。

关键词

胃癌; Notch 信号通路; Fascin-1

1 引言

胃癌是一种起源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤, 严重威胁人类的生命健康。据国际癌症研究机构发布的统计数据显示: 胃癌的发病率居全球恶性肿瘤的第五位, 死亡率居第四位。胃癌起病隐匿, 症状缺乏特异性, 大部分患者就诊时已进展为晚期, 临床上治疗方案有限。而在中国, 胃癌患者 5 年生存率不足 50%^[1]。胃癌的发生及发展是一个渐进的过程, 受多因素、多基因、多信号通路的调控影响。Fascin-1

是 Fascin 家族成员之一, 分子量大小为 55~58kDa。主要通过 F-肌动蛋白之间的交联引起细胞形态改变, 从而引发细胞运动。Fascin-1 与肿瘤细胞的增殖、迁移关系密切^[2]。Notch 信号通路是一条进化保守的信号通路, 参与多种生理过程, 如器官形成、组织修复及与某些癌性疾病的发生发展相关^[3,4]。有研究表明, 胃癌与 Notch 信号通路之间关系密切。但其作用机制尚不完全明确。因此 Fascin-1 及 Notch 信号通路与胃癌之间的关系有待进一步研究。论文结合文献对 Fascin-1、Notch 信号通路的结构、功能及与胃癌之间的最新研究进展作一综述, 旨在深入认识胃癌发生发展的分子学机制, 为胃癌提供新的治疗思路 and 方向。

2 Fascin-1 的结构与功能

Fascin-1 是肌动蛋白结合蛋白 Fascin 家族的成员之一, 同时也是参与细胞骨架调节最多的分子之一, 是所有需要细胞迁移的生理或病理过程形成的基础。分子量大小约 55~58 kDa, 由位于染色体 7p22 上的基因编码^[5]。正常细胞及组织

【基金项目】2022年承德市科技计划自筹经费项目 (项目编号: 202204A027)。

【作者简介】熊颖萍 (1998-), 女, 中国江西新余人, 硕士, 医师, 从事胃癌的基础与临床研究。

【通讯作者】李春辉 (1963-), 男, 中国河北承德人, 博士, 主任医师, 硕士生导师, 从事胃癌的基础与临床研究。

中的 Fascin-1 是一种球状蛋白质,由四个连接的 β 三叶结构环组成。它负责在迁移细胞(如丝状足、板状伪足和侵袭性伪足)前缘形成富含肌动蛋白的细胞结构期间交联肌动蛋白微丝。Fascin-1 参与多种生物学活动,如胚胎形成、伤口愈合和癌变等。在人类中, Fascin-1 在生长发育过程中表达量较高,而在正常上皮组织中表达量明显缺乏,但在某些细胞如神经元、肾小球、肾上腺、皮肤基底层、免疫细胞等中高度表达,其表达量与细胞活跃度呈正相关^[6]。通过正常组织与癌组织对比,发现 Fascin-1 在某些癌组织中表达量增加。如非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)、结肠直肠癌(Colorectal cancer, CRC)、三阴性乳腺癌(Triple negative breast cancer, TNBC)中 Fascin-1 的表达水平明显高于正常组织^[7-9]。且已有研究表明, Fascin-1 与肿瘤的侵袭、转移、预后及死亡相关^[10]。综上所述, Fascin-1 在细胞迁移、侵袭中起到重要作用。可以推测 Fascin-1 是一个潜在的抗转移靶点,值得我们进一步研究。

3 Fascin-1 与胃癌的关系

Fascin-1 作为一种肌动蛋白结合蛋白,可将丝状肌动蛋白交联成紧密堆积的平行束,从而产生手指状细胞突起,是细胞黏附、运动和侵袭形成的机制之一。博亚娜·里斯蒂奇等研究表明 Fascin-1 在胃肠道癌变后表达量较正常组织增加。推测胃肠道癌变进展可能与 Fascin-1 的表达量增加有关^[11]。金锡俊等研究发现半乳糖凝集素-3 通过上调 Fascin-1 的表达来增加细胞运动。在胃癌组织中 Fascin-1 高表达,而沉默半乳糖凝集素-3 检测出 Fascin-1 的表达量降低,同时肿瘤细胞运动和侵袭能力也降低。间接验证 Fascin-1 在胃癌的侵袭迁移过程中产生重要作用^[12]。而中国学者涂铃等人研究发现胃癌组织中 Fascin-1 阳性表达组的生存率均低于阴性表达组,得出 Fascin-1 表达是胃癌发生的独立危险因素。同时发现, Fascin-1 与胃癌细胞上皮细胞-间充质转化(Epithelial-mesenchymal transition, EMT, 是指上皮细胞通过特定程序转化为具有间质表型细胞的生物学过程。在胚胎发育、慢性炎症、组织重建、癌症转移和多种纤维化疾病中发挥了重要作用,其主要的特征有细胞黏附分子(如 E-)表达的减少、细胞角蛋白细胞骨架转化为波形蛋白(Vimentin)为主的细胞骨架及形态上具有间充质细胞的特征等。通过 EMT, 上皮细胞失去了细胞极性,失去与基底膜的连接等上皮表型,获得了较高的迁移与侵袭、抗凋亡和降解细胞外基质的能力等间质表型。分期过程密切相关。从而侧面证实 Fascin-1 与胃癌的转移关系密切^[13]。赵文兴等人通过免疫组化验证出 Fascin-1 在胃癌组织中高表达,而 E-cadherin 在胃癌组织中是低表达的,两者皆于胃癌转移相关,且 Fascin-1 对 E-cadherin 具有负向调控作用,猜测 Fascin-1 可能参与了 EMT 过程进而调节胃癌的转移^[14]。由此可见, Fascin-1 在胃癌的侵袭、迁移方面扮演着重要角色。故而通过调控、减少 Fascin-1 的表达,会在一定程度上抑制胃癌的发生发展,进而为胃癌的治疗提供新思路。

4 Notch 信号通路的结构与功能

Notch 信号通路是一条保守的信号通路。Notch 信号通路包含 4 个受体和 5 个配体基因(分别为编码 Delta 样蛋白 DLL1、DLL3 和 DLL4, Jagged 1 和 Jagged 2 的配体基因)^[15]。Notch 信号通路的作用机制可以简单概括为当信号发送到细胞上的 DSL 配体(Delta/Serrate/Lag-2 (DSL) 家族的 Notch 配体)与信号接收细胞上的 Notch 受体(一个 I 型跨膜异二聚体受体,由一个跨膜亚基和一个细胞外亚基组成)结合时,就会启动 Notch 信号转导的工作模型假泛素连接酶(Ubiquitin ligase mindbomb, MIB)的配体从而触发信号,触发细胞中网格蛋白介导的内吞作用(Clathrin mediated endocytosis, CME)。导致 Notch 的负性调节区(negative regulatory domain, NRR)结构域开放,随后通过含有解整合素和金属蛋白酶结构域的蛋白 10(Metalloproteinase domain-containing protein 10, ADAM10)切割胞外功能性区域(The extracellular domain of notch, NECD)再经反式内吞作用进入到发送信号细胞内,而 Notch 的剩余部分则被 γ -分泌蛋白酶复合物再次处理,导致 Notch 胞内结构域(Notch intracellular domain, NICD)的释放。最后, NICD 易位到细胞核,在那里它与 DNA 结合蛋白 RBPJ 和辅因子形成 Notch 转录激活复合物(Notch transcriptional activation complex, NTC)^[16],从而产生一系列的生物学反应。NICD 进入细胞核后充当转录效应子从而调节 Notch 反应基因的表达,但 NICD 可以被多种激酶、乙酰转移酶、羟化酶和脯氨酸异构酶进行修饰,从而可以达到调控 NICD 的半衰期和 Notch 信号强度。这意味着可以选择性地调控 Notch 信号的上下游从而靶向调控 Notch 信号强度^[17]。已有研究表明 Notch 信号传导异常与肿瘤之间关系密切。且相继在多种肿瘤细胞中发现了 Notch 信号通路的改变,确定了在乳腺癌、肺癌、肝癌、卵巢癌和结肠癌、非小细胞肺癌和血液系统恶性肿瘤(如 T 细胞急性淋巴细胞白血病和弥漫性大 B 细胞淋巴瘤)中被异常激活^[18]。Notch 信号通路激活的模式各不相同。可通过激活上游信号或者通过突变引起的内部结构改变来激活。而肿瘤发生的潜在机制正好与控制肿瘤起始细胞表型,调节已知的上游或下游肿瘤相关信号因子有关。在过去二十多年的累积研究表明 Notch 信号通路在人类癌症起着重要的作用,这些发现激发了人们通过抑制 Notch 信号通路治疗肿瘤的热情^[17]。综合上述, Notch 信号通路的异常表达在多种肿瘤中起着至关重要的作用。对 Notch 信号通路进行调控可能会成为新的治疗方向。

5 Notch 信号通路与胃癌的关系

胃癌的发生及发展受多因素影响。临床上胃癌起病隐匿,多数患者发现时已为晚期,治疗方式较单一,主要通过手术切除病灶同时辅以放疗。而传统手术加放疗的治疗方式对患者来说损伤较大,为减少患者的身心损伤及降低死亡率,对特异性抑制剂及靶向药的需求激增。因此研究新的靶向药及特异性抑制剂迫在眉睫。胡键等最新研究发现

胃腺癌组织中 Notch1/2/3 的表达水平较正常胃组织更高,且发现 Notch 高表达的胃癌患者较低表达者总生存期短。猜测 Notch 通路可能是胃癌治疗的潜在靶点,且其转录水平可能可以作为胃癌患者的生存和预后的潜在预后指标^[19]。而国外学者 Hibdon ES 等人通过研究表明 Notch 信号、mTORC1 信号通路可以抑制人胃癌细胞的生长。此外,Notch 通路被抑制后 mTORC1 信号表达降低,表明 mTOR 在胃癌细胞中是 Notch 的下游。从而表明 Notch 和 mTOR 信号通路在人类胃癌中被激活以促进胃癌细胞增殖。联合靶向上述途径可能是胃癌治疗的潜在靶点^[20]。史志猛通过实验证实在胃癌细胞中,Notch 可以正向调控 Fascin-1 的 mRNA 和蛋白水平表达。且 Notch 1 通过调控 Fascin-1 的表达来调控胃癌细胞的侵袭与迁移^[21]。中国学者谢玲和闫娟的研究表明, γ -生育三烯酚(γ -tocotrienol, γ -T3)可能是通过抑制 Notch 信号通路来治愈胃癌。为胃癌的临床治疗提供新的有力依据,同时也为胃癌中 Notch 信号通路的作用机制提出了新的假说^[22]。姜宁等认为,通过干扰 FOXM1 基因可能沉默 circ-Notch1 的表达从而抑制胃癌 BGC-823 细胞系的增殖、侵袭及耐药性^[23]。由此可见,Notch 通路与胃癌之间存在千丝万缕的联系。且有证据表明 Notch 通路表达水平较高的患者预后差于低表达者,从而可以猜测,Notch 通路可能存在胃癌治疗的潜在靶点。

6 结语

Fascin-1 作为参与细胞骨架调节最多的分子之一,参与多种生物学功能,如伤口愈合和癌变等,且已有研究表明在胃癌中,癌组织的 Fascin-1 表达量较癌旁组织高。Notch 信号通路作为一条进化上保守的信号通路,其异常激活与胃癌的发生发展密切相关。两者均对胃癌的发生发展产生重要影响。故而细胞骨架 Fascin-1 及 Notch 信号通路值得我们进一步研究探讨。为胃癌的治疗提供新思路。

参考文献

- [1] 胃癌诊疗规范(2018年版)[J].中华消化病与影像杂志(电子版),2019,9(3):118-144.
- [2] LI C H, CHAN M H, LIANG S M, et al. Fascin-1: Updated biological functions and therapeutic implications in cancer biology[J]. BBA Adv, 2022,2:100052.
- [3] LI L, TANG P, LI S, et al. Notch signaling pathway networks in cancer metastasis: a new target for cancer therapy[J]. Med Oncol, 2017,34(10):180.
- [4] ZHOU B, LIN W, LONG Y, et al. Notch signaling pathway: architecture, disease, and therapeutics[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022,7(1):95.
- [5] LIU H, ZHANG Y, LI L, et al. Fascin actin-bundling protein 1 in human cancer: promising biomarker or therapeutic target?[J]. Mol Ther Oncolytics, 2021,20:240-264.
- [6] LAMB M C, TOOTLE T L. Fascin in Cell Migration: More Than an Actin Bundling Protein[J]. Biology (Basel), 2020,9(11):403.
- [7] ZHANG N, GAO Y, BIAN Q, et al. The role of fascin-1 in the

pathogenesis, diagnosis and management of respiratory related cancers[J]. Front Oncol, 2022,12:948110.

- [8] PISKOR B M, PRYCZYNICZ A, LUBOWICKA E, et al. Immunohistochemical expression of Fascin-1 in colorectal cancer in relation to clinical and pathological parameters[J]. Folia Histochem Cytobiol, 2018,1(2):106-112.
- [9] WANG C Q, TANG C H, CHANG H T, et al. Fascin-1 as a novel diagnostic marker of triple-negative breast cancer[J]. Cancer Med, 2016,5(8):1983-1988.
- [10] SARANTELLI E, MOURKAKIS A, ZACHARIA L C, et al. Fascin-1 in Cancer Cell Metastasis: Old Target-New Insights[J]. Int J Mol Sci, 2023,24(14):11253.
- [11] RISTIC B, KOPEL J, SHERAZI S, et al. Emerging Role of Fascin-1 in the Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of the Gastrointestinal Cancers[J]. Cancers (Basel), 2021,13(11):2536.
- [12] KIM S J, CHOI I J, CHEONG T C, et al. Galectin-3 increases gastric cancer cell motility by up-regulating fascin-1 expression[J]. Gastroenterology, 2010,138(3):1035-1045.e1-2.
- [13] TU L, XU J, WANG M, et al. Correlations of fascin-1 and cadherin-17 protein expression with clinicopathologic features and prognosis of patients with gastric cancer[J]. Tumour Biol, 2016,37(7):8775-8782.
- [14] 赵文兴,王振,李磊,等.Fascin-1与E-cadherin在胃癌中的表达与意义[J].山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报,2021,42(8):568-572.
- [15] KOPAN R, ILAGAN M X. The canonical Notch signaling pathway: unfolding the activation mechanism[J]. Cell, 2009,137(2):216-233.
- [16] SPRINZAK D, BLACKLOW S C. Biophysics of Notch Signaling[J]. Annu Rev Biophys,2021,50:157-189.
- [17] MAJUMDER S, CRABTREE J S, GOLDE T E, et al. Targeting Notch in oncology: the path forward[J]. Nat Rev Drug Discov,2021,20(2):125-144.
- [18] KATOH M, KATOH M. Precision medicine for human cancers with Notch signaling dysregulation (Review)[J]. Int J Mol Med,2020,45(2):279-297.
- [19] HU J, YU J, GAN J, et al. Notch1/2/3/4 are prognostic biomarker and correlated with immune infiltrates in gastric cancer[J]. Aging (Albany NY), 2020,12(3):2595-2609.
- [20] HIBDON E S, RAZUMILAVA N, KEELEY T M, et al. Notch and mTOR Signaling Pathways Promote Human Gastric Cancer Cell Proliferation[J]. Neoplasia, 2019,21(7):702-712.
- [21] 史志猛.Notch1信号通路通过调节Fascin1的表达促进胃癌结肠癌侵袭与转移的机制研究[D].武汉:武汉大学,2020.
- [22] XIE L, YAN J. γ -tocotrienol regulates gastric cancer by targeting notch signaling pathway[J]. Hereditas, 2023,160(1):15.
- [23] 葛宁,姜媛媛,潘中平等.叉头框M1调控circ_NOTCH1对胃癌细胞增殖、侵袭及耐药性的影响[J].中国医学科学院学报,2023,45(5):713-720.